THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DU MÊME AUTEUR

EN COLLABORATION AVEC M. J.-A. SICARD

Glycométrie du liquide Céphalo-rachidien chez l'enfant. Sa valeur dans le diagnostic de la méningite aiguë. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp., 14 octobre 1904*).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 17 Juin 1909 à 1 heure

PAR

Louis ROUSSEAU-LANGWELT

Né à Paris, le 4 juin 1883

Contribution à l'Étude

DE LA

FIÈVRE ONDULANTE

(Fièvre de Malte ou fièvre Méditerranéenne)

Président : M. CHAUFFARD, *professeur*

Juges { MM. CHANTEMESSE, *professeur*
GOUGET, *agrégé*
FERNAND BEZANÇON, *agrégé*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

---

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE, Éditeur

15, rue Racine, 15

1909

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	**M. LANDOUZY**
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD, DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	PIERRE MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM, DIEULAFOY, DEBOVE, LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	DELBET, QUENU, RECLUS, SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD, BAR, RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

30

A LA MÉMOIRE DE MES MAITRES DISPARUS

M. LE PROFESSEUR BERGER (Externat 1903)

M. LE DOCTEUR DREYFUS-BRISAC
(Stage 1902)

M. LE DOCTEUR BOUGLÉ 1902

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

REYNIER, 1902 ; MOIZARD, Externat 1904 ; BOISSARD, Externat 1904 ; FAISANS, Externat 1905 ; PICQUÉ, Externat 1907 ; Int. provisoire 1906-1908 ; LAFITTE, Internat provisoire 1906 ; BRAULT, Internat provisoire 1908.

A MES AUTRES MAITRES

BAUDET, BELIN, ENRIQUEZ GANDY, SICARD, TALAMON

A LA MÉMOIRE

DE

MON PÈRE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

LA FIÈVRE ONDULANTE

(Fièvre de Malte ou fièvre Méditerranéenne)

INTRODUCTION

Les procédés de laboratoire nouvellement introduits dans la pratique ont contribué depuis quelques années à démembrer les anciennes classifications artificielles et purement cliniques ou trop absolument théoriques des fièvres d'autrefois, des maladies infectieuses d'aujourd'hui ; c'est tout particulièrement le groupe des infections à forme typhoïde ; on a démontré en effet qu'à côté de la fièvre typhoïde type, la dothiénentérie classique de Bretonneau, existaient de nombreuses infections, autrefois confondues avec elle, et répondant à divers types morbides plus ou moins bien individualisés : infections paratyphiques, paracolibacillaires.

A côté de ces infections aujourd'hui bien carac-

térisées, les mêmes procédés de laboratoire ont permis d'isoler avec plus de précision encore un type clinique de fièvre que la clinique seule avait jusqu'à présent individualisé, la fièvre de Malte.

Il n'est pas douteux qu'avec ces nouvelles méthodes d'investigation cette maladie infectieuse ne soit mieux connue dans ses formes frustes et qu'ainsi on arrive à la dépister et à la diagnostiquer plus fréquemment, même sur terre française qui n'est pas sa patrie d'origine et d'élection.

Cette thèse, nous semble-t-il, viendra à point pour colliger et coordonner les observations récentes et les données actuelles de la science sur cette entité morbide intéressante à plus d'un titre ; et que doit connaître le clinicien français et même parisien.

L'idée de ce travail nous a été donnée par notre cher maître, le professeur agrégé Sicard ; nous tenons à le remercier tout particulièrement de l'extrême bonté qu'il nous a toujours témoignée dans toutes les circonstances de notre vie, du bienveillant et précieux appui qu'il n'a cessé de nous prodiguer. Nous le prions d'accepter ce modeste travail comme gage de notre reconnaissance.

M. le professeur Chauffard, qui s'est occcupé de cette question de la fièvre de Malte, a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse, qu'il soit assuré de notre sincère et profonde reconnaissance.

DÉFINITION

Fièvre de Malte, parce qu'elle fut d'abord reconnue et étudiée dans cette île, cette affection fut aussi appelée *fièvre méditerranéenne*, quand on la reconnut dans tout le bassin de la Méditerranée. Elle fut décrite en Italie sous des noms divers (typhoïde intermittente, typhoïde atypique, adéno-typhoïde, fièvre sudorale) ; à Gibraltar, elle est connue sous le nom de *Rock fever ;* sa dénomination la plus heureuse est celle de *fièvre ondulante* qui, à notre avis, est la meilleure, car elle ne préjuge en rien de sa nature ni de sa distribution géographique qui semble de plus en plus étendue, et qui rappelle de plus le symptôme capital de l'affection, la marche de la température.

On peut la définir : une pyrexie endémo-épidémique, d'une durée presque toujours remarquablement longue, à courbe thermique caractérisée à peu près constamment par des rechutes qui se succèdent en ondes plus ou moins régulières.

La constipation, les sueurs, les névralgies et les douleurs rhumatoïdes constituent les symptômes secondaires les plus remarquables.

HISTORIQUE

On peut diviser l'histoire de la fièvre ondulante en deux parties : la première destinée à montrer la désagrégation, par étapes successives, de ce groupe de maladies aiguës sans détermination locale bien apparente qu'on a longtemps désignées sous le nom de fièvres essentielles ; la seconde, dans laquelle nous décrirons les phases successives par lesquelles a passé l'étude de la fièvre ondulante depuis qu'on l'a reconnue comme entité nosologique distincte jusqu'aux travaux bactériologiques les plus récents qui nous ont fait connaître sa nature et son étiologie.

Depuis les temps les plus reculés jusqu'au XVII[e] siècle, le médecin en présence d'un malade ayant de la fièvre et des troubles mal localisés se contentait de dire : « Ce malade a la fièvre. » C'était alors un diagnostic suffisant. Cependant des médecins plus avisés, après un examen suivi du malade, ajoutaient : « Il s'agit d'une fièvre intermittente, ou d'une fièvre continue », et, dans ce dernier cas, s'inspirant des données d'Hippocrate, ils faisaient un pronostic réservé.

Lorsqu'au XVII[e] siècle on découvrit le quinquina,

Torti reconnut que ces fièvres essentielles, intermittentes ou continues, n'étaient pas de même nature, puisque toutes n'étaient pas traitées aussi avantageusement par le quinquina ; il les divisa en :

1° Fièvres à quinquina (intermittentes ou continues) ;

2° Fièvres continues, rebelles à cette médication ;

3° Fièvres proportionnées, types hybrides composés d'une fièvre périodique et d'une fièvre continue rémittente. (Les travaux récents publiés ont démontré l'identité de ces fièvres proportionnées de Torti avec la typho-malaria.)

Cette classification est restée classique jusqu'au commencement du XIXe siècle. Lorsqu'on pense qu'à cette époque l'observation du malade se faisait sans thermomètre, sans examen clinique des urines, sans examen microscopique du sang, qu'elle ne s'appuyait sur aucune notion étiologique ou anatomo-pathologique, qu'elle était sans cesse trompée par la décevante physiologie pathologique de la théorie humorale, on ne peut s'empêcher d'admirer le sens clinique de ces hommes tels que Baume et Pringle qui, au milieu de ce fatras de fièvres continues, faisaient des distinctions nettes entre la *fièvre rémittente des camps* (dothiénentérie) et la *fièvre des prisons* (typhus exanthématique) et la *fièvre rémittente des pays marécageux* (paludisme) ! Il n'en est pas moins vrai qu'au point de vue scientifique on n'avait encore aucune notion précise sur la nature de ces fièvres. Il appartenait au XIXe siècle, grâce

aux progrès de l'anatomie pathologique et de la bactériologie, de dissocier du groupe des fièvres essentielles continues un certain nombre d'espèces nosologiques distinctes, entrevues seulement jusqu'alors.

En 1820, Bretonneau démontra la spécificité des lésions intestinales du typhus abdominal, dont il fit la *dothiénentérie ;* on sait que sa doctrine fut confirmée en 1880 par la découverte que fit Eberth du bacille de la fièvre typhoïde.

En 1836-1837, deux élèves de Louis, Lombard et Gerhard, constatent, l'un à Dublin, l'autre à Philadelphie, que les lésions de la fièvre typhoïde ne s'observent pas dans le *typhus exanthématique*, et distinguent ces deux affections au point de vue symptomatique, étiologique et pronostique.

En 1843, Crangie et Henderson, d'Edimbourg, séparent définitivement la *fièvre récurrente* du typhus, avec lequel il était encore confondu. La découverte, en 1873, du spirille d'Obermeier fut la confirmation éclatante des vues cliniques des médecins anglais.

Mais ce travail de désagrégation des fièvres essentielles continues n'était pas achevé et ne devait pas s'arrêter là. On a remarqué sur le littoral de la Méditerranée, particulièrement à Malte et dans l'Italie méridionale, des épidémies de fièvre différant en tous points des maladies infectieuses aiguës signalées et admises alors.

Les caractères de cette pyrexie avaient fait soupçonner une maladie spécifique, et en 1859 parut une

première description de cette fièvre comme espèce nosologique distincte. Cette étude publiée dans l'*Army medical Reports* de 1863 est due à Marston, médecin de la marine anglaise ; il décrit sous le nom de *Mediterranean Remittent or gastric remittent fever* une forme de fièvre qu'il avait observée souvent à Malte et dont il fut atteint lui-même. Sa description clinique fut confirmée par tous les médecins qui se sont occupés après lui de cette question. Les signes trouvés à l'autopsie (légères plaques de congestion de la muqueuse duodénale et gastrique, absence d'altération des plaques de Peyer, hypertrophie du foie et surtout de la rate) lui permirent de démontrer qu'il ne s'agissait pas de fièvre typhoïde. Marston ajoutait que cette fièvre était tout-à-fait irrégulière, qu'elle avait une durée de cinquante à quatre-vingt-dix jours, peu contagieuse, fréquente surtout en été et d'un pronostic bénin.

Au point de vue étiologique « il me semble, dit-il, qu'un changement très marqué a pris place, ainsi que le remarquent les médecins civils de Malte dans le type des fièvres que nous constatons depuis quelque temps ; les fièvres continues à longue durée et les fièvres typhoïdes me paraissent plus communes qu'il y a six ou sept ans ». Or, si l'on se rappelle que l'on dirigeait alors sur Malte les soldats anglais tombés malades pendant la guerre de Crimée, on ne s'étonnera pas de voir Marston attribuer une origine russe à la fièvre méditerranéenne, se ralliant ainsi à la théorie populaire qui voyait une relation entre l'ac-

croissement du nombre des fièvreux et l'arrivée des soldats de Crimée.

Presque à la même époque nous trouvons dans l'*Annual Medical Blue Books'of Navy*, et sous les dénominations les plus variées des observations qui rappellent beaucoup la maladie décrite par Marston. Pottinger, qui confondait encore cette affection avec la fièvre typhoïde, ne pouvait s'empêcher de remarquer la fréquence des fluxions articulaires, la résistance qu'offrait cette forme aux remèdes employés, et la longueur de la convalescence. Mackey disait qu'il existe aux bords de la Méditerranée une maladie fébrile à symptomatologie si normale et si obscure, qu'il n'hésitait pas à en faire une cachexie climatérique.

En 1865, Boileau publie dans l'*Army medical Reports* un mémoire basé sur cinquante observations de fièvres prises soigneusement et fidèlement rapportées par écrit et intitulé *Remarks on fever in Malta with Cases*. Après avoir éliminé les cas de fièvre typhoïde et d'embarras gastrique fébrile, il fait une étude détaillée de cette fièvre rémittente gastrique de la Méditerranée avec courbes thermométriques à l'appui ; il la définit : une fièvre à marche irrégulière, à durée très longue, caractérisée par des symptômes gastro-intestinaux, des sueurs profuses, de l'anémie, etc., et se terminant presque invariablement par la guérison. Il s'attache à démontrer les différences qui la distinguent du paludisme, dont elle ne présente ni l'intermittence, ni les autres carac-

tères symptomatiques bien tranchés, ni le début franc et la marche monotone.

En 1866, Chartres publie dans l'*Army medical Reports* le rapport détaillé d'une épidémie de fièvre de Malte qui attaqua un régiment logé à la caserne Verdala, à Malte. D'après les détails cliniques et les constatations nécropsiques, il s'agissait indubitablement de la maladie décrite par Marston.

En 1871, paraît le premier travail italien publié par un médecin originaire de Malte ; Giulia rapporte dans le journal *Il Barth, gazetta di medicina* quelques observations de *febbri endemiche di Malta.* Depuis ce mémoire, nombre d'observations de professeurs et de médecins d'Italie et de Sicile suscitèrent pendant plusieurs années de vives discussions ; les opinions se répartissaient en quatre camps :

1° Pour les uns, la fièvre méditerranéenne est une espèce du genre *Tifo*, c'est-à-dire maladie infectieuse aiguë avec état général plus ou moins atteint, ressemblant à la dothiénentérie ; ce genre comprend quatre espèces :

Tifo abdominale ;

Tifo exanthematico ;

Tifo ricorrente ;

Febricola tifosa, qui serait la fièvre méditerranéenne ;

2° D'autres (Frédérici et Galassi), en raison des sueurs, en font une variété de *suette miliaire ;*

3° De Martini et Schrom en font une variété de *typho-palustre ;*

4° C'est une maladie spéciale ; *febbre infetiva atipica* (Rummo), *febbre continua epidemica* (Tomaselli).

En 1879, Veale publie dans l'*Army Medical Reports* des observations de fièvre méditerranéenne observées à l'hôpital royal de Netley (Angleterre), hôpital sur lequel on dirigeait les soldats anglais atteints de maladies contractées aux colonies ; cet hôpital recevait beaucoup de malades de Malte, Chypre, Gibraltar, et Veale, par une étude détaillée des symptômes observés chez ces fiévreux, distingue la fièvre méditerranéenne des diverses formes de paludisme répandues dans le bassin de la Méditerranée.

Le mémoire de Tomasselli contient la relation d'une épidémie de fièvre: *la febbre continua epidemica*, qui a sévi à Catania (Sicile) de septembre 1878 à avril 1879. Ce travail contient une série de faits qui ont contribué beaucoup à faire avancer cette question ; il reconnaît la maladie comme une pyrexie distincte des autres maladies infectieuses aiguës classiques et pousse si loin l'analyse des symptômes qu'il distingue des variétés assez bien tranchées : formes nerveuse, gastrique, paralytique et indéterminée ou lente.

En 1884, Turner, de Gibraltar, publie des cas de *rock fever* observés dans cette ville ; mais il confond des cas de fièvre typhoïde bien nets avec des cas de fièvre méditerranéenne. Plus tard, Moffet (1889), instruit par les travaux de Bruce, de Malte, démontre

l'erreur de Turner et établit l'existence de la fièvre méditerranéenne à Gibraltar.

Jusqu'en 1887, nous ne trouvons plus rien à signaler, sinon plusieurs autopsies pratiquées à Malte qui ont avancé l'anatomie pathologique de l'affection ; en Italie, Lepiditi, Chioti, de Blasi et Caruso Pecoraro ont essayé d'élucider la pathogénie.

Mais la bactériologie est l'œuvre des médecins anglais. Bruce, en septembre 1887, publie dans le *Practitioner* le résultat de ses propres recherches. En inoculant quatre tubes d'agar avec la pulpe de rate prise quelques heures après la mort, il aperçut de petites colonies rondes développées autour de la ligne d'inoculation et formant une rosette à la surface de l'agar. Au microscope il vit de petits microcoques isolés ou en petits groupes. Bruce ne s'en tient pas là et, en 1893, il publie dans les *Annales de l'Institut Pasteur* un article dans lequel il étudie le microbe en question, auquel il donne le nom de *micrococcus melitensis*. Il nous apprend que des inoculations sous-cutanées de ses cultures rendent le singe malade. Ses recherches furent confirmées par les travaux de Gipps et Hugues (1893-1897). Ce dernier publia sur cette question un ouvrage très intéressant et très complet, dont le seul défaut est la tendance manifeste de l'auteur à voir partout de la fièvre méditerranéenne, et à l'identifier avec toutes les affections fébriles des régions méditerranéennes.

En 1897, le professeur Wright, de l'Ecole de Santé militaire de Netley (Angleterre), démontre que le sé-

rum des malades atteints de fièvre méditerranéenne agglutine le microbe de Bruce ; le séro-diagnostic de la fièvre méditerranéenne était créé.

En 1899, Birt et Lamb relatent deux observations d'une importance historique et d'une valeur scientifique considérables, et ayant trait à la *reproduction chez l'homme* de la fièvre méditerranéenne par inoculation de cultures de micrococcus melitensis.

En 1900, Durham tue le cobaye et le lapin par inoculation intra-péritonéale de micrococcus melitensis renforcé dans sa virulence par inoculation intra-cérébrale préalable.

A la même époque, les médecins autrichiens reprennent la question, et nous voyons Kretz, Von Schrötter, de Vienne, Brunner, de Trieste, enfin le professeur Neusser confirmer les données des médecins anglais. D'autre part, Mavrakis, Cardamatis et enfin Manoussos, en Grèce, arrivent aux mêmes résultats. Depuis lors ils furent suivis par les médecins de l'Amérique et de l'Inde, qui ont démontré l'existence de cette maladie dans ces pays. En 1902 Dalton fait une étude des formes cliniques observées et Zammit étudie les points obscurs de l'étiologie du microbe ; il démontre qu'une infection naturelle par le Micrococcus melitensis existe chez les chèvres de Malte et que chez le dixième d'entre elles le microbe passe constamment dans le lait. Il attire l'attention sur le danger de ce mode de contagion possible et qui semble aujourd'hui le plus fréquent.

Les travaux de la commission de Malte sont d'une

importance capitale sur cette question ; elle est composée d'hommes éminents (Zammit, Horrocks, Kennedy, Shaw, Bassett-Smith, etc.) qui depuis plusieurs années n'ont cessé d'étudier la fièvre méditerranéenne, de faire les recherches et les expériences les plus variées, et ont publié nombre de mémoires extrêmement documentés et précieux.

En Algérie et en Tunisie, la question de l'existence de la fièvre méditerranéenne était restée très obscure jusqu'à ces dernières années. Giuffré, le premier, avait signalé sa présence à Alger et à Tunis ; lors de la campagne de Tunisie, il y en eut une épidémie à la Goulette. Depuis 1900 Brault à Alger, Funaro, Schoull, Hayat, à Tunis, publient plusieurs observations typiques de fièvre ondulante. Nicolle, de Tunis, isole en 1904 le microbe de Bruce du sang d'un malade atteint de fièvre méditerranéenne ; il étudie le microbe et décrit un procédé de séro-diagnostic.

Lemaire et Gillot, par l'hémoculture et la séro-réaction de Wright ont pu réunir en cinq mois plus de 30 cas de fièvre ondulante.

En 1908, Danlos, Wurtz et Tanon communiquent à la Société médicale des Hôpitaux 2 cas de fièvre de Malte observés aux environs de Paris, et caractérisés par le séro-diagnostic ; la contagion semblait due à des chèvres malades, ainsi que le démontra l'agglutination du microbe par leur sérum. A cette occasion, Netter attire l'attention sur les résultats des expériences de Boycoll et Damant, qui,

examinant le sérum de vingt-deux chèvres qui n'avaient jamais quitté l'Angleterre, trouvent six fois un séro-diagnostic positif, sans pouvoir d'ailleurs isoler le microbe.

Le 12 mars 1909, MM. Sicard et Lucas communiquent une observation de fièvre de Malte observée à Paris, avec contrôle bactériologique (Hémoculture. Séro-diagnostic.)

Le Dr G. Weill, le 20 avril 1909, publie dans le *Bulletin officiel des Sociétés médicales d'arrondissement de Paris* une observation de fièvre de Malte observée à Paris, et confirmée par le séro-diagnostic et l'hémoculture.

M. le professeur Chauffard a vu depuis quelques mois 3 cas de fièvre méditerranéenne.

Signalons aussi un mémoire très complet sur la question publiée en 1908 par Durand de Cottes de Madrid.

Distribution géographique

Connue depuis longtemps à Malte (Marston, 1859) et sur les côtes de la Méditerranée (Pottinger), la fièvre ondulante a été décrite en Italie et en Sicile (Guilia, 1871), en Angleterre (Veale, 1879) ; l'épidémie de Catania de 1879 est relatée par Tomaselli ; Turer, en 1884, et Maffet, en 1889, la décrivent à Gibraltar.

Depuis les travaux de Bruce (1887) on a reconnu qu'elle était endémique à Malte où Zammit, en 1898,

publie dans le *Public Heat Department* le tableau suivant :

Fièvre typhoïde.....	162 cas
Fièvre méditerranéenne.....	510 »
Febbricola.....	125 »

Soit 70 o/o de fièvre ondulante.

Dans l'Italie méridionale, Giuffré (1893) la signale à Naples, Caserta, Benevento, Campo-Basso, moins à Rome, Teramo, Fermo, Padoue.

Une épidémie sévit à Naples en 1872, une autre à Palerme et Catania en 1872 et 1879.

Au Congrès de Londres (1905), Shaw la reconnaît dans les mêmes localités et publie un tableau des pays où l'on a observé la fièvre ondulante.

A Gibraltar elle est connue sous le nom de *rock fever ;* on la rencontre aussi dans les îles de la Méditerranée, les Baléares, la Corse, la Sardaigne, la Sicile, Chypre, Crête ; en Grèce (Athènes, Céphalonie, Chio) dans l'Empire ottoman (Constantinople, Smyrne, Jérusalem) ; en Autriche (Trieste) ; en Afrique (Algérie, Tunisie, Bougie, Oran, Alexandrie, Souakim, Massaouah, Zanzibar, Aden, Malaga) ; aux Indes (Calcutta, Mir, Novoshera, Secunderabub, Simla, Delhi, Luchnow, Agra, Allahabad, Choabattia, Subatha, Assam, Swah, Valley) ; en Chine, à Hong-Kong ; aux Philippines, aux îles Fidji, à Shanghaï ; en Amérique du Nord (Mississipi, Valley) ; en Amérique du Sud (Venezuela, Brézil, Montevideo) ; dans les Indes orientales, à Cuba, Porto-Rico.

Dans nos pays, ce n'est que dans ces derniers mois qu'on l'a signalée. L'épidémie de Cannes de 1901, relatée par Roustan, était probablement une épidémie de fièvre ondulante, autant que le montrent les tracés thermométriques, mais il n'a été fait aucun examen de sang permettant d'affirmer ce diagnostic.

La première observation de fièvre ondulante scientifiquement démontrée en France est due à MM. Danlos, Wurtz et Tanon, qui en communiquent deux cas à la Société médicale des Hôpitaux le 4 décembre 1908.

MM. Le Gendre et Poisot avaient communiqué à la même Société en février 1908 un cas de fièvre à type récurrent chez un tuberculeux, qui avait autrefois séjourné à Malte, et de plus ne présentait pas dans son sang de spirille d'Obermeier. Peut-être faut-il voir là un cas de fièvre ondulante, comme le pensent Lemaire et Dumolord (d'Alger), à cause de la courbe thermique, de la longue durée de la maladie, des arthralgies ; mais la séro-réaction ne fut pas faite et l'hypothèse reste douteuse.

L'observation de MM. Sicard et Lucas est amplement justifiée par l'hémoculture et le séro-diagnostic.

Signalons enfin que Durand de Cottes en relate de nombreux cas en Espagne, dans les provinces les plus diverses (Murcie, Madrid, Malaga, Cadiz, Toledo, Zamora, Badajaz, Huesca, Logroño).

A mesure qu'on la connaît mieux, qu'on la soupçonne davantage la fièvre de Malte est mieux et plus souvent recherchée par les procédés de labo-

ratoire que nous possédons,et chaque jour la montre plus fréquente et la dépiste là où elle était inconnue. Elle ne doit plus faire partie des maladies exotiques comme dans ces dernières années, mais sortir de ce cadre pour rentrer dans celui de nos affections indigènes,de celles que nous sommes sujets à rencontrer, même à Paris. Son diagnostic est parfois très difficile, aussi faut-il bien connaître sa symptomatologie.

DESCRIPTION CLINIQUE

Il est difficile de donner une description générale d'un processus aussi complexe que la fièvre de Malte dans ses manifestations. Bruce en donnait la définition synthétique suivante : « C'est une maladie infectieuse caractérisée cliniquement par la fièvre, les sueurs profuses, la constipation, les rechutes fréquentes, et qui est accompagnée ou suivie de douleurs vives à caractère rhumatismal ou névralgique, avec fluxion parfois des articulations, et d'orchite. »

La fièvre à type ondulatoire est le symptôme cardinal, le plus constant comme le plus caractéristique. Ce type ondulatoire de la température se retrouve dans la marche de l'affection et l'évolution des symptômes ; les phénomènes que l'on peut observer au niveau des principaux organes suivent, pour ainsi dire, parallèlement les fluctuations de la courbe thermique, s'amendant ou disparaissant pendant les périodes d'apyrexie, se reproduisant ou s'accentuant, quand la température s'élève de nouveau. La maladie tout entière est ainsi constituée par des périodes aiguës où subaiguës plus ou moins longues, séparées par des intervalles de bonne santé apparente ou re-

lative. Lorsque la fièvre a définitivement cessé, elle laisse après elle un état d'anémie et de débilité organique qui met toujours un certain temps à se réparer.

Mais ici, il ne s'agit pas, comme dans le paludisme, d'une infection chronique marquée par des paroxysmes aigus et séparés par de longues périodes de latence ; après la guérison, l'immunité est acquise, et tout porte à croire, qu'elle est définitivement acquise. Le tableau général est donc plutôt comparable à une fièvre typhoïde à rechutes successives.

L'*incubation* est difficile à fixer pour les cas de maladies acquises naturellement. D'après P. Manson on a vu des cas éclater chez des sujets six jours après leur arrivée à Malte, et d'autres quatorze à dix-sept jours après leur départ de Malte ; certains auteurs croient que l'infection peut rester latente pendant des mois. Les inoculations expérimentales à l'homme ne nous renseignent guère mieux ; les deux cas du laboratoire de Netley, et les 3 cas rapportés par Birt et Lamb donnent des durées variant de trois à seize jours.

L'*invasion* ne se réalise pas en tous les cas suivant un type déterminé ; parfois brusque, avec rapide ascension de température ; le plus souvent, un malaise général, des troubles de l'humeur, une lassitude croissante, de la céphalée, de la douleur dans la continuité des membres, de l'anorexie, et dans certains cas des épistaxis (Durand de Cottes) précèdent une élévation thermique accentuée ; parfois, au con-

traire, la fièvre est si légère que le malade ne se doute pas de son existence. Généralement la fièvre s'élève progressivement pendant quelques jours avec des rémissions matinales qui rappellent le début de la fièvre typhoïde.

On note parfois de l'hyperémie de la muqueuse pharyngée, accompagnée de phénomènes catarrhaux du côté du pharynx et des grosses bronches.

La langue traduit fidèlement la plus ou moins grande atteinte du tube digestif; contrastant chez quelques malades où elle reste quelque temps humide et propre, plus fréquemment recouverte d'un enduit épais, dessinant sur les bords l'empreinte des dents. Des vomissements, une certaine sensibilité de la région épigastrique et des coliques intestinales donnent parfois l'impression d'un catarrhe gastrique fébrile; dans ce cas, la fièvre est élevée, subcontinue les premiers jours, présentant ensuite le type rémittent avec des rémissions de 1 degré environ, puis des rémissions plus accentuées. La gingivite et les aphtes ne sont pas rares.

A la période *d'état*, la température atteint 39°5, parfois 40 degrés ; c'est alors le plus souvent que les malades recourent au médecin ; l'aspect général rappelle celui de la dothiénentérie : la fièvre est élevée avec des rémissions matinales de 1 degré ou 1°5 ; parfois du délire nocturne, une soif vive : le foie et la rate sont augmentés de volume ; mais disons qu'il n'y a ni taches rosées, ni douleur dans la fosse iliaque droite, ni diarrhée ; en règle générale,

on trouve de la congestion pulmonaire hypostatique avec quelques râles de bronchite disséminés.

Au bout d'un temps variable, la température descend en lysis, devient normale le matin, mais présente encore le soir des élévations souvent exagérées ; cependant le malade se sent beaucoup mieux, reprend de l'appétit et souvent se croit guéri ; mais après quelques jours d'apyrexie absolue ou relative, la fièvre se rallume, et une *rechute* se produit analogue à la première attaque, généralement moins longue et moins grave : celle-ci ne se termine que pour être suivie d'une nouvelle rechute ; le tout donnant lieu à cette courbe ondulante si caractéristique de la fièvre méditerranéenne.

Cette *fièvre* est le plus souvent irrégulière ; Schoull l'appelle fièvre folle ; elle affecte souvent plusieurs types ; subcontinue au début, elle devient intermittente à la fin de l'onde fébrile ; l'ascension thermique commence le matin vers 10 heures, s'accompagnant souvent de quelques malaises ; le maximum s'observe entre 2 heures et 6 heures du soir ; les rémissions matinales sont marquées généralement par des *sueurs profuses*, qui ressemblent aux crises diaphorétiques de la fièvre hectique. Ces sueurs profuses sont la règle, et Galassi avait, à cause d'elles, nommé l'affection fièvre sudorale ; cependant, d'après Guiffré, elles peuvent manquer quelquefois. Tomaselli leur reconnaît une odeur spéciale, à laquelle Hughes va même jusqu'à attacher une importance diagnostique.

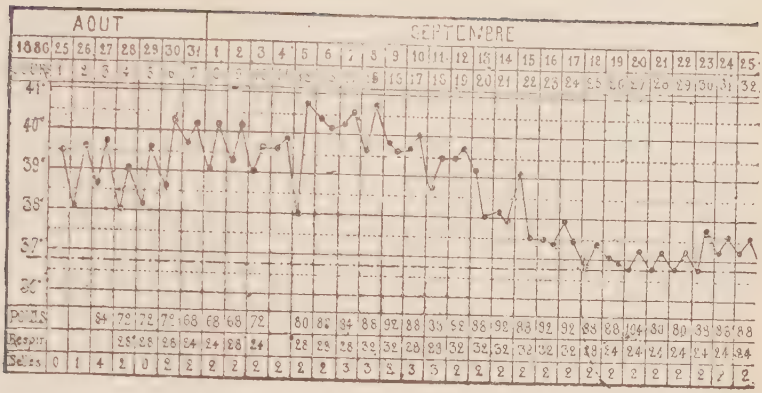
La *durée des ondulations* est très variable ; elle peut s'étendre d'une semaine environ jusqu'à quatre ou cinq semaines ; en moyenne une onde dure une dizaine de jours ; en règle générale l'onde initiale est la plus longue, atteignant dix-huit à vingt-trois jours.

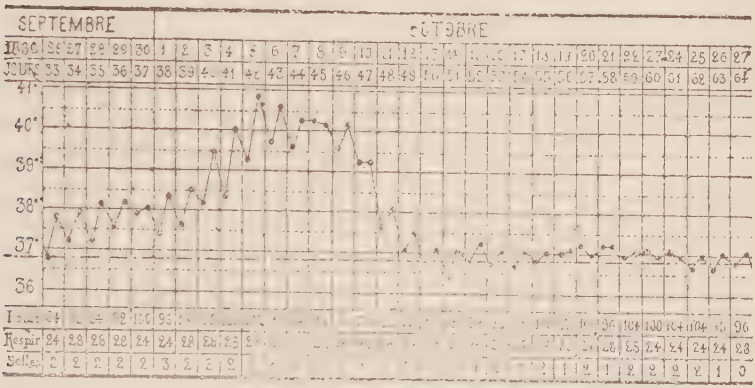
L'*intervalle* qui sépare deux ondulations successives peut être très court ; en général de trois à quatre jours, il peut se prolonger une dizaine de jours.

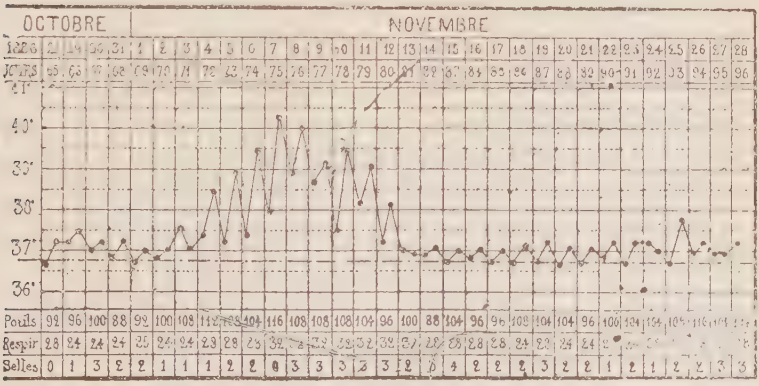
Quant au *nombre des rechutes* il peut varier de un à sept, il est en moyenne de trois.

L'allure progressive du début et de la fin de chaque ondulation est la règle, exceptionnellement elle peut être remplacée par une invasion brusque et une défervescence rapide. Enfin il est des cas rares, où il se produit soudainement, au cours d'une ondulation d'apparence normale, une ascension considérable à 42 degrés et au delà, ou, au contraire, une chute profonde, et la mort survient dans l'hyperthermie ou dans l'algidité.

Nous reproduisons ci-contre un tracé thermique typique de fièvre ondulante à longue évolution, avec rechutes, publié par Bruce (*Annales de l'Inst. Pasteur* 1893) et cette autre courbe de l'observation de MM. Sicard et Lucas (p. 31), cas où la courbe thermique montre les longues ondulations avec oscillations thermiques, mais où les symptômes cliniques furent frustes ou anormaux (diarrhée profuse et continue, melœna le douzième jour, absence de sueurs, absence de localisation testiculaire et de douleurs articulaires. Ce malade revu récemment par M. Si-


AOUT
SEPTEMBRE
1886
JOURS
Pouls
Respir.
Selles


SEPTEMBRE
OCTOBRE
1886
JOURS
Respir
Selles


OCTOBRE
NOVEMBRE
1886
JOURS
Pouls
Respir
Selles

carda été repris d'une nouvelle poussée thermique (1).

A vrai dire la fièvre peut revêtir plusieurs types : 1° continu ou pseudo-dothiénentérique ; 2° intermittent ; 3° rémittent ou ondulant.

Souleyre distingue même en plus un type polycyclique continu caractérisé par une série de rechutes successives, de courte durée, séparées par des intervalles d'apyrexie presque insignifiants.

En règle générale, on observe le plus fréquemment une combinaison de ces trois types fébriles, ou des transformations successives d'un type dans l'autre.

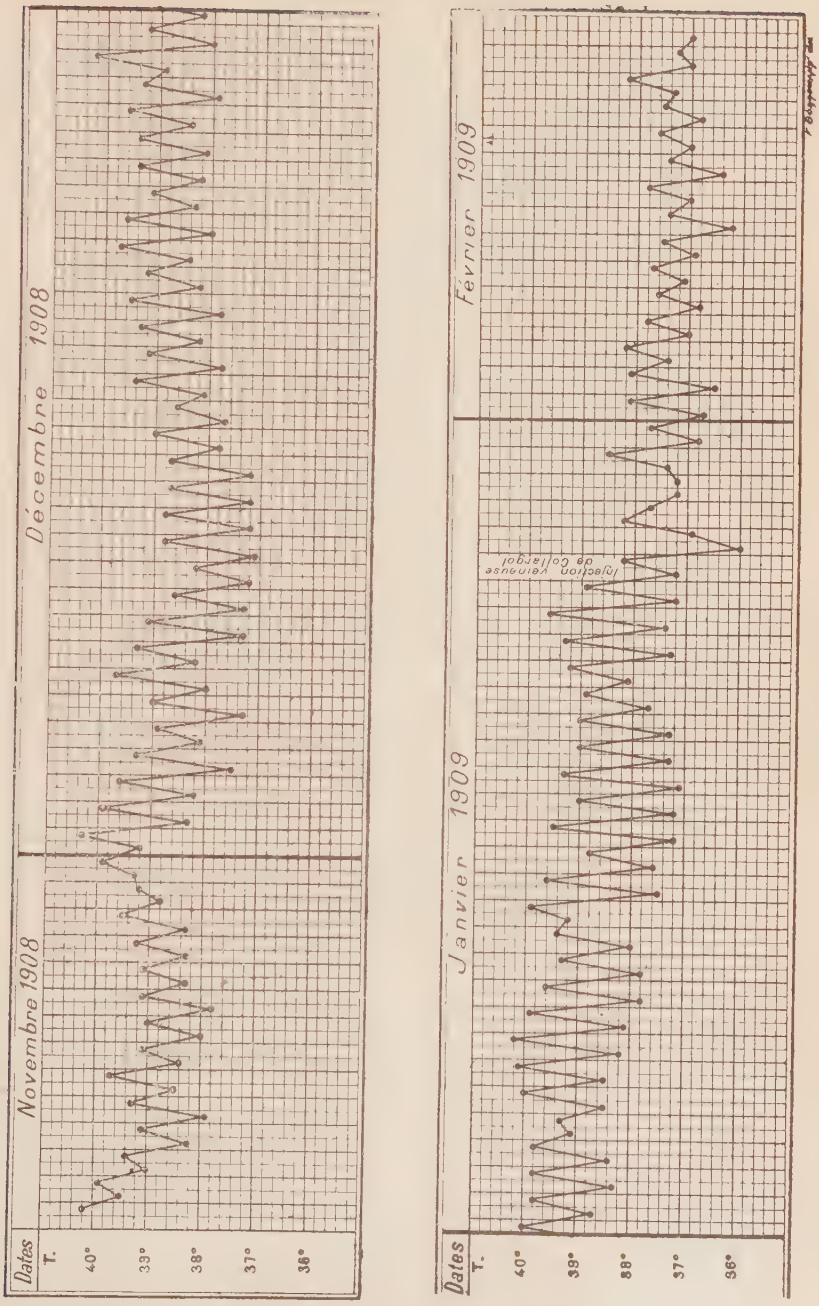
Analyse symptomatique

Appareil digestif

La *langue* est en règle générale saburrale, tuméfiée et rouge sur les bords, dans les cas graves elle est sèche, brunâtre. L'*anorexie* est presque toujours absolue ; cependant pendant les périodes apyrétiques l'appétit peut renaître, pourtant la nourriture solide est alors en général mal supportée et provoque des nausées et des vomissements. Les malades se plaignent souvent d'un goût désagréable dans la bouche, et de l'odeur fétide de leur haleine.

La *douleur épigastrique* est réveillée et augmentée par la presssion ; elle traduit les lésions de la muqueuse

1. Ces clichés nous ont été communiqués par MM. Masson et Cie éditeurs, grâce à l'obligeance de M. Siredey ; qu'il soit assuré de notre gratitude.



Observation de MM. Sicard et Lucas (Soc. méd. des hôp., 12 mars 1909). Courbe ondulante de fièvre de Malte. Séro-réaction positive à 1 pour 250 au mois de janvier.

gastrique signalées par Marston en 1863 comme presque de règle.

Les *vomissements* peuvent quelquefois constituer par leur fréquence et leur intensité une véritable complication (Hughes).

La *constipation* est la règle (81 o/o) ; cependant on peut voir la *diarrhée* et même du melœna en dehors des cas graves (cas de Sicard et Lucas) et ce symptôme contribue à rendre plus difficile encore le diagnostic clinique.

Le *foie* est fréquemment augmenté de volume ; quelquefois douloureux à la pression ; l'ictère est exceptionnel.

La *tuméfaction de la rate* est la règle ; dans certains cas elle est considérable, la rate descend jusqu'à la crête iliaque (Durand de Cottes). Manoussos signale un cas où la matité splénique mesurait 27 centimètres sur 23.

Appareil cardio-vasculaire

Le *pouls* au début est ferme, fort et régulier et plutôt lent (80 à 95) ; plus tard surtout dans les cas graves, il devient rapide 120-140, et peut être intermittent et irrégulier. Hugues avait déjà remarqué *la discordance du pouls et de la température* que les auteurs modernes signalent presque tous en lui attachant une certaine valeur. D'après Funaro, la rapidité persistante du pouls pendant une période

apyrétique doit faire craindre le retour de la fièvre.

La *tension artérielle* est en général abaissée. Dans 10 cas sur 12, Gardon l'a trouvée variant de 11 à 17 au Sphygmomanomètre Potain ; dans 2 cas où elle s'élevait à 23 ou 24 l'issue fut mortelle.

On note exceptionnellement des souffles au niveau du cœur quand l'affection se prolonge (souffles anémiques). Quoi qu'on ait observé des syncopes mortelles dues à des lésions myocardiques, les troubles cardiaques (palpitations, souffles, arythmie) sont d'origine nerveuse et ne dépendent pas en général d'une lésion organique.

Hughes signale deux cas de péricardite avec épanchement qui déterminèrent la mort.

L'*examen du sang* fait une fois par Manoussos au trente-huitième jour lui avait donné le résultat suivant : 4.500.000 hématies, 2.000 globules blancs. Jusqu'à ces dernières années, on ne connaissait que la diminution des globules rouges qui, dès le début, tombent à 3 millions pour descendre encore au fur et à mesure de la prolongation de la pyrexie.

Gardon, en 1906, rapporte dans sa thèse 13 examens de sang avec mononucléose dans 11 cas et polynucléose avec leucopénie dans 2 cas. Cardaliaguet (1906) donne les résultats suivants pour 6 examens de sang :

Obs. II	Mononucléaires et lymphocytes		80,5.	Polynucléaires	19,5
III	»	»	80	»	20
IV	»	»	78	»	25
XI	»	»	48	»	52
XII	»	»	57	»	43
XIII	»	»	55	»	45

Nicolle est du même avis ; la *mononucléose* semble donc être la règle et peut atteindre 80 o/o.

Nous avons vu la fréquence de la *splénomégalie ;* quant aux phénomènes hémorragiques, ils sont rares ; quelquefois au début on peut trouver des épistaxis ; le purpura a été signalé.

Appareil respiratoire

La congestion des bases accompagnée de quelques râles de bronchite peut se rencontrer au début ; mais les symptômes broncho-pulmonaires n'apparaissent guère avant la troisième semaine, excepté dans les cas graves ; c'est le plus souvent de la bronchite avec congestion hypostatique, un peu de pleurésie sèche, une expectoration muqueuse, souvent assez abondante, parfois striée de sang. Parfois de l'hépatisation des bases, de la broncho-pneumonie peuvent venir compliquer la scène et prendre un caractère alarmant.

Système nerveux

Les symptômes nerveux sont très fréquents ; sans parler de la céphalée, des douleurs vagues de siège divers, des myalgies, de l'insomnie et du délire ou des hallucinations à caractère professionnel qui peuvent se rencontrer dans toutes les maladies infectieuses, nous insisterons sur les névralgies, les troubles du caractère et de la sensibilité.

Les *névralgies* sont très fréquentes, on les rencontre dans 75 o/o des cas : localisées aux nerfs intercostaux, au nerf sciatique, ou au nerf occipital, le plus fréquemment, elles affectent le type aigu ou subaigu ; on les rencontre au cours ou pendant la convalescence de la maladie, et elles peuvent se terminer par paralysie ou atrophie musculaire (polynévrites toxiques ou toxi-infectieuses).

Neusser, au Congrès de Wiesbaden de 1900, communique le cas d'un homme de quarante-cinq ans, qui, après plusieurs attaques de fièvre méditérranéenne, caractérisée par un séro-diagnostic positif à 1 o/oo, anémié, amaigri, présentait des pupilles paresseuses à la lumière, le réflexe rotulien diminué à droite, et l'abolition des réflexes achilléens des deux côtés. Cet homme présentait aussi un symptôme signalé par Hughes et, après lui, par de nombreux observateurs, c'est la *douleur localisée à la région plantaire*.

Les *troubles du psychisme* s'observent surtout au moment de la convalescence, l'équilibre mental et émotionnel est ordinairement assez troublé, la prostration alterne avec l'irritabilité ; le puérilisme, les altérations de la mémoire sont fréquents.

On note parfois de l'*hyperesthésie cutanée*, de l'hypoacousie, du tremblement des membres ; des *troubles sphinctériens* (rétention ou incontinence d'urine).

Symptômes articulaires

Les manifestations rhumatoïdes font partie du tableau clinique ordinaire de l'affection ; on rencontre l'*épanchement articulaire* dans 40 o/o des cas. Les *arthrites* d'allure *aiguë* sont précoces, soudaines dans leur apparition et le plus souvent localisées à *une seule jointure*. L'articulation est le siège d'une douleur très vive, spontanée et continue ; elle est gonflée, tendue, chaude ; généralement il n'y a pas de rougeur, mais souvent de l'hyperesthésie de la peau à ce niveau.

La phlegmasie se dissipe rapidement d'ordinaire, mais elle peut se reproduire ailleurs, parfois elle dure plusieurs jours, rendant tout mouvement impossible par son acuité.

Les genoux, les épaules, les coudes, les chevilles sont les sièges de prédilection ; les arthrites vertébrales ou sacro-iliaques (obs. de Sicard et Lucas) sont particulièrement douloureuses, mais rares.

Ces douleurs ont une grande valeur diagnostique (Chauffard).

Il existe une *forme subaiguë* plus tardive, moins douloureuse et plus tenace, qui effecte surtout les petites jointures, surtout les doigts.

On a signalé aussi l'enflammation des *gaines synoviales*.

La terminaison de ces arthrites est toujours favo-

rable, jamais de suppuration, ni d'ankylose ; cependant leur durée peut quelquefois être très longue et si elle ne s'accompagne que de fièvre, avec une localisation unique et tenace, le diagnostic peut être quelquefois difficile, comme dans le cas de Rist, où l'on avait cru à une coxalgie tuberculeuse.

Appareil urinaire

Il existe un rapport constant entre la *quantité* des urines et la diaphorèse ; c'est dire qu'elles sont le plus souvent peu abondantes, hautes en couleur, riches en sels, particulièrement en *phosphates* (Fédérici) comme dans toutes les maladies à dépérissement.

La question de l'*albuminurie* est très discutée ; pour les auteurs anglais et espagnols elle est rare ; Hughes dit que, même dans les cas mortels, elle est rare ; cependant dans les formes très prolongées, on peut trouver un gros rein blanc ; pour Giuffré aussi, l'albuminurie est exceptionnelle. Pour Schoull, au contraire, l'albuminurie serait la règle dans les cas sérieux ; Bruce a trouvé le micrococcus melitensis dans les reins, et dans un cas des lésions de glomérulo-néphrite ; ils sont, comme nous le verrons, toujours congestionnés à l'autopsie. Le problème est loin d'être résolu, et il peut sembler étonnant que ce symptôme, si fréquent pour Schoull, qui signale même un cas d'urémie aiguë, ait passé inaperçu aux yeux de tant d'observateurs, car peu d'auteurs en

font mention. On peut se demander si une prédisposition rénale par lésion antérieure n'est pas à considérer en l'espèce ; Gardon a trouvé sept fois de l'albumine sur 14 cas, sans aucun autre symptôme rénal, sans aucun antécédent néphritique en particulier.

Les deux malades de Danlos, Wurtz et Tanon ne présentaient pas d'albuminurie ; elle n'est pas non plus signalée chez le malade de Sicard. Ce point de symptomatologie est d'autant plus intéressant à fixer que l'on sait que le micrococcus melitensis s'élimine par les urines ; on a même proposé de faire un séro-diagnostic par les urines.

La *diazo-réaction* a été trouvée dans 4 cas sur 12 par Gardon ; d'après cet auteur, elle serait intermittente, se trouvant quelquefois pendant les périodes fébriles aussi bien que pendant l'apyrexie.

Organes génitaux

L'*orchite* se trouve dans 4 à 5 o/o des cas ; c'est une orchi-épidydimite généralement unilatérale, parfois accompagnée de vaginalite. Complication tardive, elle affecte un caractère aigu ou subaigu, fort douloureux, mais ne se termine jamais par suppuration et ne laisse jamais après elle d'atrophie testiculaire. Peut-être l'orchite ne se rencontre-t-elle que chez les anciens blennorragiques ?

Les ovaralgies sont fréquentes chez la femme

(Durand) ; la menstruation ne semble pas influencée, on ne signale pas l'avortement.

Système cutané

On n'observe jamais de rash, ni d'éruption ; parfois des sudamina à cause de sueurs profuses ; rarement des pétéchies ou des eschares ; on a signalé du purpura, rare d'ailleurs ; Manoussos signale un cas d'érythème papuleux prurigineux aux membres supérieurs, au thorax et au ventre ; et Brault, un érythème papuleux aux membres supérieurs apparaissant par intermittence. Pour Durand, les éruptions cutanées de types divers sont fréquentes.

Souvent vers la quatrième semaine se produit une abondante *desquamation* qui laisse la peau très vulnérable ; P. Manson du reste signale la *furonculose*.

Pendant la convalescence, on observe la *chute des cheveux* et Shaw signale la *striation longitudinale des ongles*.

Les *abcès sous-cutanés* à évolution lente sont loin d'être rares ; et Durand a obtenu des cultures pures de micrococcus melitensis avec le pus retiré par ponction, sans aucune association microbienne.

ÉVOLUTION

L'évolution d'une fièvre ondulante est des plus capricieuses ; c'est l'irrégularité des ondes qui la caractérise ; on croit à la guérison et une complication nouvelle surgit, une nouvelle onde fébrile évolue. L'anémie et l'amaigrissement s'accentuent de plus en plus ; et le malade émacié, affaibli, apathique et déprimé rappelle involontairement l'aspect du phtisique arrivé à la période de cachexie.

L'hypothermie qui dure depuis quelques jours est un signe à peu près certain de *convalescence* si elle coïncide avec la disparition des autres symptômes, l'amélioration de l'état gastro-intestinal particulièrement. Les forces reviennent graduellement, le poids augmente, car le malade peut s'alimenter avec profit, mais le retour à la santé complète est toujours *lent* à se produire ; les médecins militaires et maritimes anglais connaissent bien ces faits, beaucoup de soldats et de marins de Gibraltar et de Malte étant rendus impropres au service pendant des mois après une atteinte de fièvre ondulante.

La *durée moyenne* de la maladie proprement dite est, d'après une statistisque de Hughes portant sur 372 cas, de soixante à soixante-dix jours en

moyenne : l'affection peut se prolonger trois cents jours (Hughes), dix-huit mois (Bruce), et même deux ans (Veale, Hughes). Une observation récente du Dr G. Weill (20 avril 1909) nous montre un adolescent qui, de mai 1906 à octobre 1908, fut atteint de crises thermiques irrégulières comme durée et comme évolution ; affectant d'abord le type ondulatoire, avec périodes d'apyrexie plus ou moins longues, la fièvre prend le type quotidien pendant trois mois (octobre 1906 à janvier 1907). Plusieurs autres attaques de fièvre, moins fréquentes en été, frappent le malade, qui reste apyrétique de septembre 1907 à mai 1908, où il a de nouveau une crise thermique de six jours, puis apyrexie absolue jusqu'à la dernière crise (octobre 1901) où l'agglutination positive à 1/30 et l'hémoculture démontrèrent qu'il s'agissait d'une fièvre de Malte.

D'après de nombreuses statistiques la *mortalité* est peu élevée, *2 à 3 o/o*, les formes malignes sont de beaucoup les plus meurtrières.

La *mort* peut survenir brusquement, comme nous l'avons vu plus haut, par hyperthermie et algidité, ou au cours d'une syncope, dans les formes suraiguës ; elle survient le plus souvent par le fait d'une complication ou par hyperpyrexie, par cachexie ; Rist signale un cas où elle fut causée par la dégénérescence amyloïde. Enfin il faut savoir que les sujets présentant une affection organique du cœur sont plus gravement menacés que les autres.

La *guérison* est la règle, mais la convalescence est

souvent semée d'incidents : la moindre imprudence peut déterminer une poussée rhumatismale ou névralgique, ou une fluxion articulaire.

De loin en loin le malade est susceptible de faire une légère poussée fébrile. Enfin l'anémie et l'amaigrissement, très lents à se réparer, disposent le convalescent à des complications infectieuses, intercurrentes, vis-à-vis desquelles il se trouve en état de moindre résistance.

Une première atteinte de fièvre ondulante confère-t-elle l'*immunité* ? Bruce répond par l'affirmative ; d'autres auteurs pensent, au contraire, qu'une attaque prédispose aux atteintes ultérieures ; Bassett-Smith en particulier base son opinion sur ce fait qu'il a trouvé le pouvoir bactéricide du sérum et l'énergie phagocytaire des leucocytes diminués non seulement pendant, mais longtemps après une attaque. Cependant si l'on s'en rapporte aux observations les plus autorisées, tout porte à croire que l'immunité est acquise définitivement ; et pour notre part nous n'avons trouvé, dans les nombreux travaux que nous avons eu occasion de lire, aucune observation de récidive de fièvre ondulante.

FORMES CLINIQUES

Tommaselli, en 1879, à la suite de l'épidémie de Catania, distinguait déjà plusieurs formes cliniques (*gastrique*, *nerveuse*, *paralytique*, *indéterminée* ou *lente*).

Hughes reconnaît trois formes, restées classiques jusqu'à ce jour : type malin, type ondulatoire, type intermittent.

Neusser distingue les cas *aigus*, qu'il confond d'ailleurs avec le paludisme grave, des cas *subaigus* et des cas *chroniques* (phtisie méditerranéenne ou pseudo-leucémie récurrente).

Remlinger décrit une *forme simulant la fièvre typhoïde* (avec intégrité de l'état général, absence complète d'obnubilation, d'état typhoïde, avec constipation ; durée assez longue, marche de la température) ; une *forme simulant la fièvre paludéenne* (aggravée par la quinine), enfin une *forme mixte* (à diagnostiquer avec la typho-malaria).

Birt et Lamb, après la recherche du séro-diagnostic de Wright, distinguent : 1° des cas mortels aigus à dénouement fatal relativement rapide ; 2° des cas mortels aigus d'une durée plus prolongée et à dénoue-

ment fatal survenant après deux ou trois périodes d'amélioration ; 3° des cas aigus, mais de durée relativement courte et qui aboutissent rapidement à la convalescence, après ou sans une seule rechute ; 4° des cas à début aigu, mais devenant subaigus ou chroniques avec de nombreuses rechutes, durant souvent plusieurs mois, avec des phénomènes névralgiques, articulaires, orchitiques.

Nicolle et Triolo ont observé en Tunisie la maladie sous deux formes : une forme à symptômes, s'imposant comme une maladie véritable; une forme atténuée, d'un diagnostic parfois plus délicat.

La *forme à symptômes* se caractérise par des accès fébriles atteignant rapidement 40 degrés, avec sueurs profuses : des symptômes gastro-intestinaux (sensibilité épigastrique, constipation), splénomégalie, céphalée, onde d'une vingtaine de jours suivie fréquemment d'arthrite, de névralgies ou d'orchite. Durée totale de un à deux mois avec 2 o/o de mortalité.

La *forme atténuée* à début insidieux présente une température moins élevée, une absence totale de sueurs, les accès sont atténués, et l'état général est meilleur encore que dans la forme à symptômes ; mais la durée est plus longue (trois ou quatre mois), l'amaigrissement plus marqué, la convalescence longue.

Durand de Cottes dans son mémoire admet les trois formes classiques de Hughes ; mais il ajoute que souvent dans le cours de son évolution la fiè-

vre prend successivement les trois types ; ondulante au début, elle devient souvent rémittente ou intermittente à la fin.

La *forme maligne* de Hughes, forme typhique ou hyperpyrétique (Durand), de physionomie clinique diffuse et de durée abrégée par la terminaison fatale, a un début brusque : d'emblée 40 degrés, avec vomissements, congestion pulmonaire, et parfois de la diarrhée : l'état général ressemble à celui de la fièvre typhoïde : la mort survient bientôt, soit par l'intensité des phénomènes pulmonaires, soit par syncope cardiaque, soit dans l'hyperpyrexie ou le coma ; parfois une première onde est suivie d'une rémission, mais l'onde suivante est interrompue par la mort ; ces formes sont rares, leur mortalité s'élève à 2 0/0.

La *forme ondulatoire* est la forme commune, typique ; elle se compose de plusieurs ondes fébriles, d'une durée totale de plusieurs mois, et pouvant présenter la plupart des symptômes que nous avons analysés à propos des divers appareils.

La *forme intermittente* présente des symptômes atténués ; les ondes fébriles sont mal caractérisées, le début insidieux ; l'état général est moins affecté, le le malade peut même vaquer à ses occupations et se plaint seulement d'avoir un peu de fièvre le soir (38°5-39 degrés). On note dans cette forme de la constipation, des sueurs, des arthralgies, souvent des symptômes gastriques, de la splénomégalie. Peu à peu l'asthénie et l'amaigrissement apparaissent et rapidement forcent le malade à garder le lit.

Durand de Cottes signale une épidémie à El Ciego (Alava) qui fut considérée comme une *affection grippale* à son début.

Pedro R. y Cajal distingue une *forma febricular* avec température atteignant à peine 38 degrés, et que Durand ne regarde pas comme une forme véritable, mais une modalité fébrile que l'on peut rencontrer pendant plusieurs semaines dans le cours d'une fièvre ondulante typique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La faible mortalité de la fièvre ondulante explique le peu de renseignements que nous fournit l'anatomie pathologique ; cependant un certain nombre d'autopsies ont pu être pratiquées, dont les résultats ont été relatées (5 à Palerme, 1 à Naples, 1 à Padoue, 67 à Malte, 2 à Netley).

Sur la *muqueuse du tube digestif* on trouve rarement de petites ulcérations ; Bruce en signale 2 cas sur 62 autopsies ; une fois l'ulcération siégeait au cæcum, une autre fois sur le côlon. Presque toujours on trouve des *plaques de congestion de la muqueuse*, soit de l'estomac, soit du côlon, soit de l'intestin grêle ; mais ici on ne trouve ni tuméfaction des plaques de Peyer, ni ulcération de la muqueuse.

Marston insistait déjà sur les lésions de l'estomac et appelait l'affection fièvre gastrique récurrente de la Méditerranée.

Le *foie* est augmenté de volume, congestionné.

La *rate*, « ressemblant à un sac à demi rempli de sang » (Hughes), est tuméfiée, molle, diffluente ; elle peut peser 20 onces ; cependant dans certains cas prolongés elle peut être dure et petite.

En général, les corpuscules de Malpighi sont augmentés de volume ; les lymphocytes accrus ; les sinus sanguins dilatés, et leurs parois sont le siège d'une prolifération endothéliale active. On trouve dans tout le tissu splénique des microcoques disséminés et en quantité considérable.

Les *poumons* sont congestionnés et renferment parfois des noyaux de bronchopneumonie ; on a trouvé un épanchement pleural dans deux cas de longue durée.

Soulié (*Bull méd. Algérie*, 1906) rapporte un cas de fièvre méditerranéenne dans lequel il avait observé des ulcérations de la gorge ; le larynx était envahi au point que tout était préparé pour une trachéotomie éventuelle ; la mort survint par complication cardiaque, et l'autopsie montra les cordes vocales et les ventricules laryngés ulcérés et œdématiés.

Le *cœur* est ordinairement indemne ; dans un cas de cent cinquante-six jours, il fut trouvé mou, flasque et pâle.

Les *reins* sont congestionnés ; Bruce dans un cas trouva de la glomérulo-néphrite. On décèle facilement le micrococcus melitensis dans le tissu rénal.

Comme nous le voyons, ces congestions viscérales sont des lésions banales, et on peut dire *qu'il n'existe pas de lésion caractéristique qui puisse servir de signature anatomique.*

BACTÉRIOLOGIE

Histoire du micrococcus melitensis

Dans un cas de fièvre ondulante observée à Malte en 1886, terminé par la mort au quinzième jour, Bruce trouva neuf heures après la mort, dans des coupes de rate, des quantités de microcoques isolés, ce qui l'amena à supposer qu'un microcoque spécial devait être la cause de la maladie.

En 1887 avec Caruana Xecluna, il inocula trente à quarante tubes d'agar avec du sang pris à l'extrémité du doigt de dix sujets atteints de fièvre ondulante ; les résultats furent négatifs ; or, un de ces malades mourut et Bruce inocula quatre tubes d'agar avec la pulpe de rate prise quelques heures après la mort. Au bout de soixante-huit heures, il vit de petites colonies, constituées par des microcoques.

Dans un autre cas mortel, n'ayant pu faire l'autopsie, il fit une ponction aseptique de la rate sept heures après le décès, inocula sur six tubes d'agar, et obtint des résultats positifs ; les colonies apparurent entre la soixante-huitième et la cent-dixième heure. En 1888, il publie dans *The Practitioner* 6 cas avec résultats probants. En 1890, Gipps, rapportant à la

Trans. of the Epidemiological Society 2 cas de fièvre ondulante suivis de mort, dit avoir isolé de la rate un microcoque dont il ne fit pas l'agent de la maladie, et dont la description prouve son identité avec le microbe de Bruce. En 1891, Bruce fit deux ponctions de rate chez l'homme vivant atteint de fièvre ondulante, il obtint des cultures nettes. De 1891 à 1897, Hughes rapporte 14 cas de mort avec cultures du microbe de Bruce. En 1893, Bruce publie dans les *Annales de l'Institut Pasteur* un mémoire important où il décrit le microbe auquel il donne le nom de *micrococcus melitensis* et rapporte le résultat positif de ses inoculations au singe.

Les travaux récents n'ont fait que confirmer ceux de Bruce.

Le *micrococcus melitensis* est un coccus rond ou ovale; Durham en fait un cocco-bacille ainsi que Nicolle; il est la plupart du temps isolé, quelquefois en diplocoque, mais jamais en chaînes.

Dans les cultures sur gélose il est disposé par groupes; il est isolé dans les cultures en bouillon (Hayat).

Certains auteurs lui ont décrit une forme bacillaire, observée dans les cultures vieilles sur gélatine: selon Durand de Cottes, en employant la dessication lente sur lame d'une émulsion de culture, et une coloration avec du Ziehl à 1/10, on peut voir que ces soi-disant formes bacillaires sont des formes de division incomplètement achevée; sur les préparations fixées, la rétraction rapide de la substance inter-

médiaire permet d'observer les deux cocci séparés.

Le coccus n'a ni spores, ni capsules ; et se reproduit par division directe.

Il mesure 1/3 μ de diamètre.

Pour Gardon, il possède 1 à 4 flagelles ; mais la plupart des auteurs, (Durham et Zammit), le considèrent comme dépourvu de cils vibratils ; et la mobilité que l'on constate dans les préparations en goutte pendante est purement brownienne.

Il se colore facilement par les couleurs basiques d'aniline ; il ne prend *pas le Gram* et se décolore rapidement par l'alcool.

Il est *aérobie ;* en l'absence de l'air son développement est très peu abondant ; sa température optima est de 35 à 37 degrés ; au-dessus et au-dessous, la culture est très lente et même nulle, dès qu'on s'éloigne de plus de quelques degrés. Mais même à son optimum thermique *son développement est tardif*, les colonies n'apparaissent guère avant le troisième jour en moyenne ; dans plusieurs cas de Bruce elles apparurent entre la soixante-huitième et la cent onzième heure ; certains auteurs donnent même des chiffres plus élevés ; cent dix, cent vingt-cinq heures, cinq à sept jours. Nicolle, après une dizaine de passages, obtient régulièrement à 35, degrés une culture abondante en deux jours sur agar.

En *bouillon*, un trouble uniforme apparaît du troisième au sixième jour, sans formation de pellicule à la surface, parfois il contient des flocons neigeux qui se déposent ensuite au fond du tube.

Son meilleur milieu de culture est le *bouillon de bœuf gélosé à 5 o/o de peptone*, milieu solide qu'on inocule en surface ou en piqûre. Les tubes de ce milieu ensemencés en piqûre ne montrent rien les premiers jours ; puis on voit apparaître autour du point piqué et sur le parcours de l'aiguille de petites taches d'un *blanc de perle*, rondes, à bords nets. Après quelques semaines, les colonies de la surface forment une rosette, la piqûre est remplacée par une traînée massive de couleur *ambrée*, jaune beurre, à contour dentelé.

En surface sur *agar*, les colonies ont un aspect lisse et brillant, légèrement mamelonné ; par transparence leur centre paraît jaunâtre, leurs bords d'un blanc bleuâtre ; à la lumière réfléchie elles sont d'un blanc laiteux.

Ces colonies s'étendent peu et ne dépassent pas la grosseur d'un grain de chènevis au bout de deux mois.

Sur *gélatine* à 22 degrés, la culture est insignifiante ou nulle : *pas de liquéfaction*.

Sur *sérum liquide* (âne ou cheval), développement sous forme de grains sans troubler le liquide.

Sur *sérum coagulé*, développement lent et très faible.

Sur *pomme de terre* et sur *pomme de terre glycérinée*, son développement est *nul*.

Dans *le lait*, il *ne coagule pas* ce milieu, mais il l'*alcalinise*.

Il ne produit ni acide ni gaz en *milieu sucré ;* il ne

fait pas fermenter le lactose, il ne produit pas d'indol.

Sa *vitalité*, pour certains auteurs, serait très faible, les cultures mourraient en six jours, d'où nécessité de repiquer la culture tous les cinq jours. Remlinger conseille de la cultiver sur gélose-sérum ou sur sang gélosé et de la repiquer tous les trois jours.

Kraks (de Prague) n'a pas constaté cette faible vitalité ; et, pour d'autres auteurs, il apparaît comme résistant fort bien à la dessication, et comme se conservant vivant pendant longtemps sur les milieux les plus variés. Bezançon considère la vitalité comme faible, durant cinq ou six jours.

Les travaux de la Commission anglaise de Malte (Horrocks, Zammit, Shaw, Kennedy) ont montré que cette vitalité était sujette à de grandes variations suivant les milieux sur lesquels le *micrococcus melitensis* est déposé, et suivant ses conditions de vie. Alors qu'il meurt rapidement après exposition au soleil, sur gélose, on l'a trouvé vivant au bout de deux cent soixante-seize jours (neuf mois).

Il possède des *propriétés pyogènes*. Durand l'a trouvé à l'état de pureté dans des abcès.

Le *pouvoir pathogène* du *micrococcus melitensis* est faible pour les animaux de laboratoire ; le cobaye, le lapin, la souris sont réfractaires. Durham cependant a pu tuer le cobaye par injection intra-péritonéale de cultures renforcées dans leur virulence par inoculation intra-cérébrale préalable. On pourrait provoquer des orchites par injection intra-péritonéale chez le cobaye (Würtz).

Le *singe* est l'animal de choix ; Bruce a pu reproduire chez lui la maladie par injection sous-cutanée de *micrococcus melitensis*.

La *chèvre* est extrêmement sensible à l'infection par le *micrococcus melitensis* ; mais elle évolue d'une façon absolument insidieuse et silencieuse, Horrocks, Kennedy qui ont constaté la présence de *micrococcus melitensis* dans le sang des chèvres, ne relatent aucun symptôme apparent, aucune manifestation clinique de cette septicémie : les observations de Nicolle, Sergent sont concordantes sur ce point ; il n'y a rien là que de normal, car la plupart des maladies caprines évoluent aussi silencieusement.

Il existe dans la science cinq cas d'inoculations positives chez l'*homme*, dont nous aurons occasion de reparler plus en détail.

ETIOLOGIE

L'étiologie de la fièvre ondulante est restée obscure jusqu'à ces dernières années ; l'âge, le sexe la race ne semblent jouer aucun rôle prédisposant ; il n'en est pas de même des mauvaises conditions hygiéniques, de la saleté ; quant aux causes occasionnelles, elles n'ont rien que de banal (fatigues, excès).

Cependant tous les observateurs ont remarqué que c'est pendant l'été, à la saison des moindres

pluies (juin à octobre) qu'elle sévit davantage, et qu'elle prend le caractère épidémique, là où elle est endémique, comme à Malte (P. Manson) ; dans cette même île, la typhoïde se montre principalement pendant le trimestre suivant (septembre à décembre). D'après Hughes, le maximum de la fièvre ondulante serait en juillet, son minimum en décembre.

On croyait autrefois à Malte que la fièvre ondulante était fixée au littoral et que l'insalubrité du port de la Valette, sans égout, sans marée, était responsable, en partie, de son abondance dans cette ville ; récemment Zammit a montré que la maladie existe dans toute l'île et que dans quelques cas, elle est plus répandue dans certains villages de l'intérieur relativement salubres que dans les villes et villages les plus malsains de la côte.

On a incriminé les eaux stagnantes, les curages d'égouts, l'eau de boisson, etc.

Mais les travaux de Zammit ont donné à l'étiologie de la fièvre ondulante une orientation nouvelle. En 1905, Thémistocle Zammit, membre de la Commission de la Royal Society chargée de l'étude de cette maladie, découvrit qu'une infection naturelle par le micrococcus melitensis existe chez les chèvres de l'île de Malte. Sur 6 chèvres prises à Malte, 5 avaient un sérum agglutinant le micrococcus melitensis, et donnaient un lait contenant le microbe ; 2 avaient le microbe dans le sang et 1 l'excrétait par l'urine.

Kennedy sur 161 chèvres de différents troupeaux

fournissant le lait à la ville et aux hôpitaux de la Valette trouva un sérum agglutinant dans 52 o/o des cas.

Horrocks put isoler cinq fois le microbe sur 10 chèvres.

La Commission conclut de ses recherches qu'à Malte la moitié des chèvres est atteinte d'une épizootie bénigne à *micrococcus melitensis*, et que chez le dixième d'entre elles le microbe passe constamment dans le lait.

Les expériences de Eyre, Mac Naught, Kennedy et Zammit ont montré que le lait infecté, ingéré par des singes, leur donne presque toujours la fièvre ondulante. D'autre part, à partir de juillet 1906, le lait de chèvre que buvaient les soldats et les marins en garnison à Malte ayant été remplacé par du lait condensé, le nombre des cas a promptement diminué et a été presque nul en 1907.

L'aventure du vapeur *Joshua-Nicohlson* a aussi prouvé la réalité de ce mode de contagion ; ce navire transportait en 1905 de Malte à Anvers un troupeau de chèvres, ultérieurement reconnues malades : plusieurs hommes d'équipage qui buvaient ce lait furent atteints de fièvre ondulante, caractérisée par le séro-diagnostic.

Sergent, Gillot et Lemaire ont examiné durant l'été 1907, le lait de 609 chèvres fournissant à cette époque le lait à la ville d'Alger. Ils ont trouvé que le lait de 26 d'entre elles (4,2 o/o) agglutinait un *micrococcus melitensis* typique retiré du sang d'un ma-

lade, ce qui indiquait que ces chèvres avaient été récemment infectées. Sauf deux cas particuliers, ces laits agglutinants ne contenaient pas, au moment de la recherche, de microbes identiques au micrococcus.

A Malte, la lactoréaction de Zammit est positive dans 30 à 50 o/o des cas, la lactoculture dans 5 à 10 o/o des cas ; à Alger la lactoréaction n'est positive que dans 4 o/o des cas et la lactoculture n'a pas encore isolé le *micrococcus melitensis*. Ces différences tiennent, probablement, à ce fait que, à Alger, les chèvres ne sont pas toutes de race maltaise pure, mais assez fortement mêlées de chèvres espagnoles.

Les résultats trouvés par ces auteurs concordent d'ailleurs avec ceux de Horrocks, qui, à Gibraltar, en 1905, sur 254 chèvres maltaises, espagnoles et de sang mêlé ne trouva que deux fois un lait agglutinant, dont un contenait le *micrococcus melitensis*.

Boycoll et Damant (1908) ont eu la curiosité de rechercher l'agglutination du *micrococcus melitensis* dans le sang de 22 chèvres de l'Institut Lister de Londres ; ces chèvres, en apparence tout à fait saines, servaient à des expériences sur l'influence de l'air comprimé (maladie des caissons). Le sang de 16 de ces chèvres n'agglutinait pas au moindre degré le microcoque à 1 pour 20. Le sang de 3 autres donnait une agglutination minime à 1 pour 20. Le sang de 3 chèvres enfin agglutinait promptement et complètement le microcoque à 1 pour 200, et cependant

on n'a pu obtenir la culture du microbe par l'ensemencement du sang ou des viscères.

Ces chèvres n'avaient jamais quitté l'Angleterre et aucune n'était malade ; aussi, comme le fait remarquer Netter, il convient d'insister sur ces faits qui pourraient entraîner une certaine méfiance vis-à-vis de l'animal auquel on a souvent donné le nom de vache du pauvre.

Mais la chèvre n'est pas le seul animal domestique qui soit susceptible d'être infecté par le *micrococcus melitensis*. Les recherches de Sergent et Bories sur la fièvre ondulante dans le village de Kléber (Oran) ont fourni sur se sujet des résultats très intéressants.

Ils ont constaté la lactoréaction positive dix fois sur 303 chèvres de race espagnole ; et sur 41 autres animaux de ferme examinés (chevaux, mulets, ânes, chèvres, etc.) 6 possédaient un sérum agglutinant (1 mulet, 1 chien, 1 ânesse, 1 cheval, 2 équidés).

Sur 9 hommes malades de fièvre ondulante, 1 seul boit du lait de chèvre cru, 4 le prennent toujours bouilli, 2 n'en prennent que rarement et toujours bouilli, 2 n'en prennent jamais. Un de ces malades n'a bu que rarement du lait de chèvres et toujours bouilli ; son frère en boit cru à toute heure du jour, il jamais été malade.

Une femme atteinte de fièvre ondulante dont le sang agglutinait nettement au 1/100 à nourri au sein son enfant âgé de vingt-deux mois pendant les trois premières semaines de sa maladie ; l'enfant ne

fut pas malade, et son sérum n'agglutinait pas.

L'observation de deux garçons de ferme semble bien établir la contamination par le contact de mulets infectés.

On sait en effet que les sujets atteints de fièvre ondulante éliminent le microbe par *les urines ;* la Commission de la Royal Society a reconnu la bactériurie comme fréquente.

Horrocks sur 39 urines examinées vit apparaître le *micrococcus melitensis* soit le quinzième jour, dans un cas, soit seulement le quatre-vingt-deuxième dans un autre ; il l'a retrouvé dans l'urine des convalescents. Les singes qui servaient aux expérimentations s'infectaient d'une façon presque constante si l'urine des singes malades passait sous leur cage. Chez l'homme, 10 o/o environ des malades éliminent le *micrococcus melitensis* par les urines (9,5 o/o sur 1974 urines examinées par Crawford et Kennedy) ; tantôt il apparaît soudainement en grandes quantités pour disparaître ensuite brusquement, tantôt on constate une longue excrétion continne de microbes par petites quantités.

La présence dans les *fèces* n'est pas encore démontrée ; Horrocks n'a jamais pu le déceler (86 examens négatifs) ; cependant récemment la Commission anglaise l'a trouvé en grande quantité dans un cas grave. Durand de Cottes qui admet l'origine intestinale de l'affection pense qu'il n'y a là qu'un problème de technique, car il doit y exister dans la majorité des cas.

Sur 32 cas, Kennedy n'a pu le trouver dans la *salive*. Recherché dans les *crachats*, même dans les formes compliquées de bronchopneumonie, on n'a pu le déceler. Nous avons vu qu'on le trouve à l'état de pureté dans les *abcès*, ce qui démontre ses propriétés pyogènes.

La Commission anglaise ne l'a jamais trouvé dans les *sueurs profuses*. Cependant Horrocks et Shaw, en injectant des sueurs à un singe, firent apparaître chez lui une agglutinine active à 1/40.

La recherche de l'agent pathogène dans le *sang* fut d'abord réalisée chez le cadavre ; l'isolement du *micrococcus melitensis* fut pratiqué à l'autopsie neuf fois par Burce, deux fois par Gipps, quatorze fois par Hughes ; tous ces isolements ont été pratiqués sur la *rate*.

L'isolement de l'agent pathogène fut réalisé pendant la vie par *ponction de la rate*, deux fois par Bruce, une fois Manoussos, une fois par Queirolo et Carlave, une fois par Nicolle et Triolo.

Quant à l'*hémoculture*, elle fut pour la première fois réalisée avec succès par Lemaire qui obtint des résultats positifs chez neuf malades ; les travaux de Gilmond, Zammit, S.-A. Shaw ont montré que l'on trouve le micrococcus dans la majorité des cas dans le sang circulant (68 o/o d'après Shaw).

Les résultats négatifs des premières expérimentateurs tenaient à un procédé défectueux ; on sait en effet aujourd'hui qu'on doit cultiver 2 à 4 centimètres de sang retiré par ponction aseptique de la veine

du bras dans 250 centimètres cubes de bouillon pour obtenir des résultats appréciables. L'hémoculture donna des résultats positifs dans le cas de Sicard et Lucas, et dans celui de Weill

D'abord observé au moment des accès fébriles, le microbe fut ensuite trouvé durant tout le cours de la maladie.

Voici les conclusions de Shaw sur 51 examens. Le micrococcus se rencontre dès le septième jour, parfois plus tard, le neuvième ; la plupart du temps, quand la température est élevée, mais on l'a trouvé pendant la convalescence, au huitième mois et même davantage.

Il le rencontra quatorze fois sur 29 cas où le sang fut prélevé dans la matinée entre 10 heures et 12 h.30 ; et seize fois sur 22 cas où le sang fut extrait entre 5 et 6 heures du soir ; il existe une proportion de 3 à 1 en faveur de la soirée.

Durand de Cottes publie 13 cas d'hémoculture avec 12 résultats positifs.

Il n'existe pas de relation entre le taux de l'agglutination et la présence du *micrococcus melitensis* en plus grande quantité dans le sang : dans des cas où l'on en trouvait 128 par centimètre cube, il n'agglutinait pas à plus de 1/40 ; dans d'autres où on le trouvait dans la proportion de 256 par centimètre cube le taux d'agglutination était de 1/1000 ; dans des cas enfin où l'on ne put isoler le microbe le taux agglutinatif était de 1/1800.

Mode d'infection

Etant donné que le microbe de la fièvre ondulante se trouve dans le sang au cours de cette septicémie, étant donné qu'il s'élimine par le lait et par les urines, ainsi que par les fèces, on peut se demander quels sont les moyens par lesquels l'infection se produit.

La contagiosité directe n'est pas admise ; Durand cite le cas d'un père qui semble s'être infecté avec un thermomètre médical ayant servi à son enfant atteint de fièvre ondulante.

Quant à l'infection expérimentale par injection sous-cutanée réalisée déjà par Bruce, elle a été reprise par Sergent qui chez deux macaques observa trois et six jours d'incubation.

Dans la majorité des cas il s'agit de *contagion indirecte.*

Les expériences faites chez le singe par aspiration par les narines et la gorge des poussières contaminées, quoiqu'elles aient donné des résultats positifs, ne correspondent pas à la réalité, à cause de la grande quantité de microbes aspirés, quantité qui ne se rencontre pas normalement dans la nature. Cependant on peut dire que si la *muqueuse respiratoire* n'est pas une voie fréquente, on peut néanmoins l'admettre comme possible.

La *voie digestive* est la voie la plus fréquente de contamination ; l'attention a été attirée par Zammit, qui démontra l'infection du lait de chèvres, et nous avons vu à plusieurs reprises la fréquence de ce mode de contagion. Les *aliments*, les *boissons* souillées par le contact des urines des malades, les *mains* elles-mêmes souillées par contact de sujets malades peuvent servir de véhicule à l'agent infectieux qui se trouve absorbé par la voie digestive.

Les expériences de Sergent (ingestion directe d'émulsion de microbes dans l'arrière-gorge) sur le *macacus inuus*, ont donné à cet auteur 3 résultats positifs sur 4 avec une moyenne d'incubation de vingt-quatre jours.

Dans la grande majorité des cas, c'est par ingestion de lait de chèvre infecté que le sujet se contamine, et la plupart des observations et des travaux récents admettent ce mode d'infection comme le plus généralement réalisé.

La contagion par la *peau* est aussi un mode possible de contamination. Plusieurs auteurs ont invoqué cette voie dans l'infection si fréquemment prise auprès des malades par les infirmiers et les médecins.

Zammit est même allé jusqu'à invoquer la *piqûre des moustiques ;* il réussit une fois à inoculer un singe par la piqûre d'un *stegomya fasciata* qui avait quarante-huit heures auparavant piqué un malade atteint de fièvre ondulante grave ; mais cette expé-

rience est restée isolée et on a plusieurs fois essayé de la reproduire sans résultat.

Horrocks et Kennedy, capturant des moustiques gorgés de sang et de matières fécales de malades atteints de fièvre ondulante, les dissèquent sur lame stérile et cultivent le contenu de leur estomac sur gélose tournesolée et glucosée. Dans un premier lot constitué par 275 moustiques, de Horrocks trouva le *micrococcus melitensis* chez 2 *culex pipiens* et chez 15 *stegomya fasciata*. Dans un second lot de 431 moustiques, Kennedy trouva le *micrococcus melitensis* dans l'estomac d'un seul *stegomya*.

Comme contre-épreuve ils examinèrent 190 moustiques dans un endroit où il n'y avait aucun cas de fièvre ondulante, ils n'en trouvèrent aucun d'infecté.

Le premier *culex* infecté de l'observation de Horrocks fut capturé au moment où il se gorgeait du sang d'un jeune Maltais qui aidait à l'examen de singes infectés ; ce même jour le sérum de ce jeune Maltais n'avait aucun pouvoir agglutinatif ; quelques jours plus tard il se sent malade, présente de la fièvre et le dixième jour son sérum agglutine. L'observateur pense que le moustique s'est infecté sur les singes. Les tentatives réalisées par les mêmes auteurs sur la transmission par les moustiques du singe au singe ne donnèrent que des résultats négatifs. Kennedy étudie un cas positif de transmission d'un malade à un singe par piqûre d'un *culex pipiens* ; 500 moustiques environ nourris antérieurement sur un malade furent mis dans la possibilité de piquer un singe pen-

dant onze jours, du 16 au 31 octobre ; le 12 novembre le sérum de ce singe ne possède qu'un faible pouvoir agglutinant, qui augmente jusqu'au 21 janvier ; on sacrifie alors l'animal et l'on trouve le *micrococcus melitensis* dans son sang.

More examina 150 pediculi, parasites abondants chez les chèvres, et n'obtint que des résultats négatifs.

Ross et Levick ont fait un certain nombre d'expériences sur des hommes de bonne volonté ; ils ont expérimenté différents modes d'infection et n'ont obtenu que des résultats négatifs ; cependant ils n'hésitent pas à reconnaître un moustique, l'acartomyia Zammiti, comme l'agent convoyeur de la fièvre.

L'infection de l'homme par piqûre d'objets, d'instruments infectés a été plusieurs fois rapportés (1 cas *in Lancet*, 1899).

Sergent a récemment expérimenté sur le *macacus inuus* les différents modes possibles de contamination ; ces singes présentent normalement d'assez fortes oscillations thermiques ; de plus on n'observe jamais chez eux de bactériurie ; il recherche la preuve de leur infection dans le pouvoir agglutinant de leur sérum. Des singes sains vivant avec des singes infectés ne sont pas contaminés après un séjour de cinq mois dans la même cage. Des singes, sans aucune blessure apparente des téguments, étaient laissés pendant vingt-quatre heures dans des cages métalliques arrosées préalablement avec une émulsion de *micrococcus melitensis ;* trois singes sur quatre

se contaminèrent ; et Sergent fait remarquer que le contact se réduit en somme à une inoculation sous-cutanée, la peau et les muqueuses étant sujettes à de multiples petites abrasions. C'est par ce procédé que les hommes de laboratoire s'infectent si fréquemment et l'on sait que l'inoculation sous-cutanée donne toujours des résultats positifs chez le singe ; il existe des observations d'hommes infectés par ce moyen (1 obs. *in Lancet*, 1899).

Sergent parvient à infecter des singes par simple contact d'émulsion de *micrococus melitensis* avec les muqueuses (muqueuse conjonctivale, 2 cas ; muqueuse nasale, 2 cas ; muqueuse génitale, 2 cas ; muqueuse rectale, 1 cas).

Dans tous ces cas l'incubation, c'est-à-dire le temps qui sépare le moment de l'infection de celui où apparaît le pouvoir agglutinant du sérum, fut de quinze à vingt-quatre jours en moyenne.

On peut donc penser de la constatation de tous ces faits, des résultats de toutes ces expériences, que les voies d'infection peuvent être multiples. Dans le milieu militaire où ont été appliquées les conclusions prophylactiques de la Commission de Malte, le remplacement du lait de chèvre par le lait condensé a presque fait disparaître la maladie ; mais c'est que dans ce milieu spécial, isolé, en matière de fièvre ondulante particulièrement, à part la contamination par les prostituées, possible dans certains cas, la plus grande cause d'infection des marins et des sol-

dats par l'élément civil vient des matières alimentaires.

Pour la population civile, au contraire, le genre de vie favorise tous les modes possibles d'infection. L'ingestion de lait de chèvres infectées semble le plus fréquent : mais dans certains cas, le contact simple des urines ou du lait infectés peuvent être cause de la maladie. L'infection naturelle des chèvres elles-mêmes ne paraît pas se faire par l'ingestion de lait dans les premiers mois de leur vie, mais plutôt par le contact des mains au moment de la traite, et peut-être par le contact de l'urine des chèvres ou des chevriers infectés.

Enfin dans les régions, comme le milieu parisien, où la consommation du lait de chèvres est minime, où la plupart des cas observés ne montrent pas ce mode de contagion, la voie d'infection reste encore à connaître.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la fièvre ondulante est dans la généralité des cas un diagnostic à deux étapes ; la première, phase de probabilité, diagnostic clinique ; la seconde, phase de certitude, diagnostic bactériologique (séro-réaction, recherche de l'agent spécifique).

Si dans certains cas typiques, où l'affection se déroule avec sa courbe thermique caractéristique,

ses sueurs profuses, sa constipation, ses arthralgies, ses névralgies, et son anémie consécutive, le tout dans un pays où l'affection est fréquente ou endémique, le diagnostic clinique est facile, et donne presque la certitude absolue, mais la séro-réaction est toujours le corollaire indispensable pour donner la confirmation certaine de la véritable nature de la maladie. A plus forte raison, dans les cas atypiques ou isolés, loin des foyers d'infection habituels, le diagnostic bactériologique devient-il plus précieux encore et plus indispensable ; et il est probable que son application chaque jour plus répandue fera diminuer les cas de fièvre ondulante, que l'on aurait autrefois totalement ignorés ou confondus avec d'autres affections fébriles.

C'est tout d'abord avec la *fièvre typhoïde* que l'on est le plus souvent exposé à confondre la fièvre ondulante. Mais ici la courbe thermique qui obéit aux lois de Wunderlich, les taches rosées, la diarrhée et la douleur dans la fosse iliaque droite permettront souvent d'éviter l'erreur. La recherche de la séro-réaction de Widal lèvera les doutes.

Cependant il est une forme de fièvre typhoïde pour laquelle se pose un problème pathogénique. Jaccoud, dans ses *Leçons cliniques de la Pitié*, 1883, et dans un article de la *Semaine médicale*, 1887, décrit sous le nom de *fièvre typhoïde sudorale* une forme de fièvre typhoïde caractérisée par de la fièvre à paroxysmes quotidiens, des sueurs profuses ; les symptômes abdominaux et bronchopulmonaires sont

presque nuls, la diarrhée est absente, mais les lésions de plaques de Peyer existeraient, les hémorragies intestinales ne seraient pas exceptionnelles.

Borelli en 1887 étudie une fièvre fréquente dans l'Italie méridionale (*febbri di Napoli*), il fait un mode spécial de la fièvre typhoïde de ce type repris et vulgarisé en France par Jaccoud. Faut-il voir dans la fièvre typhoïde sudorale de Jaccoud, dans la *febbri di Napoli* de Borrelli, une simple forme clinique de la dothiénentérie ?

Guiffré, Hughes l'identifient avec la fièvre ondulante. Cependant il semble qu'il faille distinguer, ainsi que le fait Jaccoud, deux formes :

La première ou *forme mixte* atteint des personnes depuis longtemps à Paris ; c'est une fièvre typhoïde type avec sueurs. Juhel Remoy, en 1886, Cousin, en 1899, communiquent deux observations probantes avec autopsie et lésions typiques. Layré-Dufau (Thèse de Montpellier, 1900) ajoute huit observations avec séro-diagnostic de Widal positif.

La deuxième forme, ou *forme type*, est contractée en Italie, à Naples et évolue à Paris ; la courbe thermique n'est pas la courbe classique de la dothiénentérie ; elle présente le type intermittent ; il n'y a ni diarrhée, ni taches rosées, ni typhus ; il existe des sueurs profuses et le pronostic est bénin. Cette forme avait été décrite par Borelli en 1872 sous le nom de typhus intermittent, en 1877 sous celui de *febbri di Napoli*.

Brault voit dans cette forme une fièvre typhoïde

bénigne des pays chauds avec constipation et sueurs.

Cousin, élève de Jaccoud, dans sa thèse (1900) reconnaît la parenté clinique qui existe entre la fièvre ondulante et la fièvre sudorale de Jaccoud, mais maintient la distinction absolue de nature entre ces deux formes.

Chantemesse (*In Traité de Médecine Charcot-Bouchard-Brissaud*) en fait une variété de *typho-malaria*.

D'après les observations et les travaux récents, non seulement cliniques, mais bactériologiques, il semble bien que s'il faut admettre une forme de fièvre typhoïde dans laquelle existent des sueurs profuses. la fièvre typhoïde sudorale de Jaccoud (forme type), la *febbri di Napoli* de Barelli, sont de la fièvre ondulante.

A côté de la fièvre typhoïde, les *infections paratyphiques*, paracobacillaires, peuvent prêter à confusion avec la fièvre ondulante. Ici encore c'est la séro-réaction qui donnera la clef du problème, soit qu'elle soit positive vis-à-vis d'un des divers types de bacilles paratyphiques, soit qu'elle soit positive pour le *micrococcus melitensis*

Le diagnostic avec le *paludisme* est difficile entre la fièvre ondulante à type intermittent et la malaria à type quotidien ou double tierce. L'accès paludique avec ses trois phases nettement caractérisées ne permettra pas l'erreur avec l'ascension vespérale ordinairement légère de la fièvre ondulante. D'autre part, la quinine n'a aucune action dans ce

dernier cas ; de plus dans le paludisme l'examen du sang montre la présence des hématozoaires.

Mais il ne faut pas oublier la possibilité d'une double infection.

La *phtisie pulmonaire* est parfois à différencier de la fièvre ondulante, si bien que certains auteurs avaient décrit une *tuberculose curable de la Méditerranée*, remarquable par son évolution bénigne habituelle. La confusion est possible lorsque la fièvre rémittente ou intermittente, accompagnée de cachexie, de signes bronchopulmonaires et de sueurs rappellent l'hecticité de la tuberculose à la période terminale. L'absence de bacilles dans les crachats permettra de faire le diagnostic.

La *fièvre récurrente* avec ses accès thermiques, ses sueurs, ses rémissions, pourra parfois être à différencier ; sa forme biliaire fut autrefois confondue avec la fièvre typhoïde sous le nom de fièvre typhoïde bilieuse (Griesinger). L'examen du sang permet de constater la présence du spirille d'Obermeier, pendant les périodes fébriles, et lève ainsi les doutes.

La *piroplasmose* humaine peut donner sujet à erreur soit dans sa forme décrite sous le nom de *spotted fever* ou fièvre à taches des Montagnes Rocheuses soit surtout dans sa forme connue sous le nom de *kala-azar* ou fièvre Dum-Dum. Très meurtrière dans l'Assam, elle est caractérisée par une fièvre intermittente ou rémittente, d'une durée de plusieurs mois, par une hypertrophie considérable de la rate et du foie.

Trois opinions régnaient autrefois dans la science pour expliquer la genèse de la maladie : 1° Giles, ayant trouvé des œufs d'ankylostome dans les selles, considère le kala-azar comme une forme grave d'ankylostomiase ; 2° Rogers soutint qu'on se trouvait en présence d'une forme sévère de paludisme chronique ; 3° Bentley, se basant sur la longue période fébrile, conclut à l'identité de la fièvre méditerranéenne et du kala-azar. Chez six malades il obtient un séro-diagnostic positif de 1/20 à 1/40 vis-à-vis du *micrococcus melitensis*. Bassett-Smith dans 10 cas observés dans l'Inde et publiés par Wright et Smith en 1897 dans le *British Med. Journ.* n'a pas trouvé de *micrococcus melitensis* dans les organes des malades morts de kala-azar.

Leishman, chez un sujet mort de kala-azar, trouva en 1903 dans la rate des corps ovalaires qu'il considéra comme des trypanosones en évolution. Ces corps furent retrouvés par Donavan dans 3 cas de fièvre de Madras. Le *piroplasma donovani* est l'agent du kala-azar, identifié à la fièvre de Madras, il a été retrouvé dans plusieurs cas de splénomégalie tropicale. L'intérêt de cette question vient surtout de ce fait que Cathoire a trouvé le piroplasma donovani chez un enfant de sept mois, atteint de fièvre et de splénomégalie, en Tunisie où la fièvre ondulante est fréquente. Le diagnostic se fera donc par l'examen du sang et la constatation du parasite.

Il est une autre maladie exotique, qu'il nous faut signaler, le *ponos*. Cette affection spéciale à deux

îles de l'Archipel, Spezzia et Hydra, atteint surtout les jeunes enfants et se caractérise par une fièvre continue ou rémittente, une anémie grave et progressive, une hypertrophie de la rate, de la constipation. Ces signes permettent l'erreur avec la fièvre ondulante, d'autant plus que l'affection est aussi de longue durée (plusieurs mois fréquemment). La nature du ponos est totalement inconnue ; des pièces examinées par Cornil n'ont donné que des résultats négatifs ; cet auteur a pu toutefois exclure l'idée de paludisme, de tuberculose, de leucémie ; peut-être faut-il voir là de la fièvre ondulante ; l'avenir seul, par les recherches bactériologiques, pourra élucider cette question.

Il faudra prendre garde de ne pas méconnaître des *suppurations*, principalement les *abcès du foie* d'origine dysentérique.

Enfin il peut être difficile de distinguer de la fièvre ondulante le *rhumatisme articulaire aigu ;* dans la fièvre ondulante les arthrites sont rarement multiples simultanément la diaphorèse coïncide régulièrement avec les rémissions thermiques, les affections endopéricardiques sont exceptionnelles, le traitement salicylé est sans action. Ces caractères peuvent d'ailleurs faciliter l'erreur avec les *pseudo-rhumatismes infectieux*. Rist a récemment signalé l'observation d'un enfant chez lequel une arthrite de hanche avec fièvre et la longue durée de la maladie avaient fait porter le diagnostic de *coxalgie*.

D'après Hughes, à la période d'apyrexie, le diagnostic est à faire entre une simple rémission séparant deux ondes fébriles et la convalescence ; d'après cet auteur, l'hypothermie pendant quelques jours, la disparition de l'enduit saburral de la langue, le retour de l'appétit, sont des signes certains *de convalescence.*

D'après la plupart des auteurs, la tachycardie persistante pendant les périodes d'apyrexie doit faire craindre presque toujours une *rechute*, il faut naturellement différencier la tachycardie toxique de la tachycardie anémique des fièvres ondulantes à longue durée.

Pour résumer, il faut dire que le diagnostic clinique est parfois très difficile, et que souvent le vague de la symptomatologie pourrait prêter à confusion ; mais il existe un moyen simple de déceler la véritable nature de la maladie, *le séro-diagnostic.*

Séro-diagnostic

En 1887, Wright démontre que le sérum des malades atteints de fièvre ondulante agglutine le microbe de Bruce.

Aldrige, en 1898, rapporte 24 cas tous positifs, Elkington, la même année sur 158 cas observés à

Gibraltar, obtient soixante-quinze fois la séro-réaction positive. Durham trouve l'agglutination chez les cobayes qui ont reçu une injection intra-cérébrale.

En 1899, Birt et Lamb étudient la séro-réaction de Wright au point de vue de sa spécificité; sur 50 hommes sains, dont 11 nègres, ils n'obtiennent que des résultats négatifs; sur 101 malades, atteints des affections les plus diverses, il en est de même; voici la liste des malades soumis à leurs expériences.

Fièvre typhoïde 38; malaria 20; abcès du foie 4; suppurations locales 10; infections streptococciques 5; rhumatisme articulaire aigu 5; tuberculose 8; syphilis secondaire 6; cancer 2; dysenterie 4; amygdalite aiguë 1; diabète 1.

Dans tous ces cas le séro-diagnostic fut négatif même à un dixième.

Wright et Smith n'obtiennent que des résultats négatifs avec le sang des typhiques et des paludiques; Manoussos de même.

Durand de Cottes sur 300 malades divers (typhus exanthématique, plus de 100 fièvres typhoïdes, paratyphus, etc.) n'a pas trouvé une seule fois le séro positif à 1/10; de même plusieurs cas de tuberculose pulmonaire fébrile ne lui ont donné aucun résultat positif.

Bassett-Smith soumettant à l'observation 150 cas de divers processus (tabes, épilepsie, gonorrhée, appendicite, abcès, tuberculose, etc.) et prenant comme taux d'agglutination 1/30, trouva 146 résultats négatifs; les 4 cas d'appendicite où le séro fut

positif entrèrent peu après à l'hôpital avec la fièvre de Malte.

La spécificité du séro-diagnostic de Wright est bien établie aujourd'hui ; cependant nous devons citer les résultats communiqués par Bentley (1903) dans le kala-azar : dans 6 cas sur 9 il obtint une séro-réaction positive à 1/20 et dans 4 cas sur 9 une réaction positive à 1/40. Citons encore les résultats de Konrich, qui, expérimentant sur des sérums d'hommes normaux, trouva des taux d'agglutination allant jusqu'à 1/500.

Enfin rappelons les expériences de Boycoll et Damant sur les chèvres de l'Institut Lister de Londres.

Bien plus, Brault dans trois cas de fièvre ondulante n'obtient pas de séro-réaction positive.

Craig indiqua un nouveau procédé qui n'est autre que celui de Widal adapté à la fièvre ondulante.

Neusser (1900) découvre que la séro-réaction persiste longtemps après la guérison et permet le diagnostic rétrospectif.

Wright montra que l'on peut se servir de cultures mortes (cultures formolées à 4 o/o) pour opérer la séro-réaction ; procédé qui peut rendre de grands services, loin d'un laboratoire.

Depuis la séro-réaction a été expérimentée avec des résultats toujours identiques par Manoussos et Mavrakis en Grèce, par Kretz et Van Schutter en Autriche, par Craig, Walter Gox, Musser, Chamberlain en

Amérique : par Hayat, Gillot et Lemaire, en Algérie et Tunisie.

Nicolle conseille de se servir des cultures de trois à cinq jours sur gélose ordinaire, émulsionnées, sans grattage préalable, dans de l'eau physiologique ou du bouillon. Le sérum est ajouté à l'émulsion dans la proportion de 1/2, 1/5, 1/10, 1/20, 1/50, 1/100 dans des tubes de 5 millimètres de diamètre et de 7 centimètres de haut. L'examen est pratiqué après seize ou vingt heures. La réaction doit être nette au 1/20, au microscope et à l'œil nu.

En effet, 41 examens pratiqués par cet auteur sur des malades atteints d'affections autres que la fièvre ondulante lui donnèrent les résultats suivants : dans 33 cas, séro nul ; dans 5 cas, séro incomplet à 1/10 ; dans 3 cas, séro net à 1/10 ; le séro serait donc démonstratif au-dessus de 1/10 seulement.

Gillot préconise un procédé ingénieux : la *double séro-réaction*. Après avoir dilué le sérum au 1/10, il en verse une goutte dans un tube et ajoute 1 goutte de culture de *micrococcus melitensis* et 1 goutte de culture d'Eberth. L'examen au microscope permet de constater l'agglutination de telle ou telle espèce microbienne, et fournit la réponse au diagnostic hésitant entre fièvre typhoïde et fièvre ondulante.

Gardon indique un mode opératoire rapide et facile pour obtenir le taux agglutinatif ; il se sert de sérum dilué à 1/10 dont il met une goutte dans plusieurs verres de montre contenant respectivement

II,IX,XIX,XXIX gouttes d'une émulsion sur gélose de *micrococcus melitensis*. L'agglutination est appréciée au microscope ; si elle a lieu dans le premier mélange, le taux est de 1/30 ; si elle a lieu dans le dernier, de 1/300.

Durand de Cottes emploie le procédé suivant : il dilue une goutte de sang dans des tubes contenant 4, 9 ou 14 gouttes d'eau physiologique ; il laisse déposer les globules rouges et prélevant le liquide clair avec une pipette ; il dépose 2 ou 3 gouttes de la solution sur une lame, et y mélange une goutte d'une émulsion homogène de *micrococcus melitensis* provenant d'une culture en milieu solide ; l'auteur conserve ces cultures mortes en suspension dans de l'eau physiologique, dans des tubes capillaires, dont il brise la pointe au moment de s'en servir ; il préconise cette méthode à cause de la minime quantité de sang qu'elle exige, et parce qu'on peut la pratiquer facilement au lit du malade ; dix à quinze minutes au maximum étant nécessaires.

A quel taux doit-on considérer la séro-réaction comme positive ?

Wright indique de 1/30 à 1/50. Guthrie pense qu'on peut la considérer comme positive si elle se produit en une demi-heure à 1/20 et même à 1/10. Nicolle la considère comme positive à 1/10. Collard a récemment signalé que le sérum des malades atteints de typhus exanthématique agglutinait à 1/20.

Il semble communément admis aujourd'hui que

l'on ne doit considérer la séro-réaction comme positive que si elle se produit à 1/30 au moins.

Durand de Cottes lui reconnaît une valeur absolue au titre de 1/10.

Elle est plus précoce que dans la fièvre typhoïde et apparaît le sixième ou septième jour ; on la trouve pendant toute la durée de la maladie aussi bien dans les périodes d'apyrexie que pendant les accès fébriles elle persiste pendant des mois, deux et trois ans d'après Neusser et Shaw ; après la convalescence et la guérison, et peut permettre d'établir le diagnostic rétrospectif de la maladie.

Son taux peut varier dans de grandes proportions en l'espace de vingt-quatre heures, sans qu'il se produise de modification dans l'évolution de la maladie ; on trouve quelquefois ces oscillations pendant l'apyrexie, et même après la guérison.

La séro-réaction peut même disparaître momentanément, à n'importe quelle période de la maladie ; quelquefois pendant deux ou trois jours consécutifs ; ces faits sont très importants à connaître, pour l'interprétation des résultats négatifs, et commandent de répéter les examens à plusieurs jours d'intervalle, en ce cas, avant de pouvoir donner des conclusions fermes.

On a observé plusieurs fois la particularité suivante : un sérum qui agglutine à des taux de 1/1000 et 1/1400 n'agglutine pas même après vingt-quatre heures à 1/5 ou même 1/2 ; cette *réaction paradoxale* doit être connue.

Le diagnostic doit être complété par la recherche de l'agent pathogène.

La *ponction de la rate*, d'abord pratiquée avec succès par Bruce dans deux cas, par Manoussos dans un cas, fut ensuite pratiquée dans un cas par Nicolle, où l'ensemencement d'une gouttelette de suc splénique lui permit d'isoler le *micrococcus melitensis*.

On donne actuellement la préférence à l'*hémoculture ;* tentée sans succès par plusieurs auteurs, l'hémoculture fut réalisée avec succès par Lemaire dans neuf cas de fièvre ondulante ; il ensemence 2 à 4 centimètres cubes de sang dans 250 centimètres cubes de bouillon : il put déceler le microbe par ce procédé avec des quantités minimes de sang, dans un cas avec 6 gouttes.

Deux autres fois il put l'isoler à l'état pur, de la veine céphalique, six heures après la mort, alors que le sang des viscères contenait déjà d'autres microbes.

Il conclut que l'*hémoculture est un moyen simple d'arriver à un diagnostic certain.*

Récemment, Sicard et Lucas ont eu occasion de faire l'hémoculture dans un cas de fièvre ondulante et ont pu isoler le microbe de Bruce.

Durand de Cottes sur 13 cas, obtient 12 fois un résultat positif par un procédé un peu différent.

L'examen des sécrétions physiologiques ou des exsudats pathologiques peut parfois permettre de déceler le microbe pathogène.

Nous avons vu les résultats importants donnés par la *lactoréaction* et la *lactoculture*, la recherche du microbe dans les *urines*, dans les abcès.

Dans les *crachats*, le microbe n'a jamais pu être décelé directement. Lemaire, dans 3 cas, inocula des crachats à des cobayes, dont le sérum se montra bientôt agglutinant. Cette méthode simple peut offrir une ressource de plus pour arriver au diagnostic.

L'isolement du microbe sera complété par l'examen de sa morphologie, de ses cultures, de son pouvoir pathogène et de son pouvoir agglutinatif.

Depuis que les travaux de Bordet et Gengou ont établi la présence d'une substance sensibilisatrice spécifique dans un grand nombre de sérums antimicrobiens, dans le sérum des individus *vaccinés* aussi bien que dans celui des *infectés ;* depuis enfin que la réaction de fixation de ces auteurs a été recherchée avec succès dans le sérum des malades atteints de fièvre typhoïde, de dysenterie bacillaire ou de fièvres paratyphoïdes, il semble que l'étude d'une entité morbide infectieuse ne soit vraiment complète qu'après la découverte du *pouvoir sensibilisateur spécifique du sérum* des malades.

C'est par la méthode de Bordet et Gengou que Müller et Oppenheim découvrirent les anticorps du gonocoque dans le sang des individus atteints de blennorragie et que récemment encore, Wassermann, Neisser et Brück ont essayé de créer une méthode de diagnostic de la syphilis.

Bordet et Gengou eux-mêmes utilisèrent récemment leur réaction de fixation pour établir la relation intime entre la coqueluche et le microbe isolé par eux des exsudats bronchiques des jeunes enfants atteints de cette maladie.

Or, à l'étude de la fièvre ondulante, précise au point de vue clinique et bactériologique, manquait la recherche des anticorps. Sicre a fait porter ses investigations sur des sérums de malades prélevés depuis une période de deux ans, et conservés aseptiquement, ainsi que sur trois sérums d'animaux vaccinés contre le *micrococcus melitensis* (1 âne, 2 lapins) les épreuves furent faites avec six échantillons de *micrococcus melitensis* de provenances diverses, et voici les conclusions de l'auteur :

1° Des anticorps spécifiques, décelables par la réaction de fixation de Bordet, existent dans le sérum des animaux en état d'immunité active contre le *micrococcus melitensis*, et dans le sérum des malades atteints de fièvre ondulante ;

2° Ces anticorps se fixent sur les échantillons de *micrococcus melitensis* de provenances diverses, aussi bien que sur le microbe vaccinant ou infectant ;

3° Ces anticorps paraissent sans relation avec l'agglutinine du sérum, puisque la réaction de fixation est nettement positive, dans tous les cas, indépendamment du taux et malgré l'affaiblissement de l'agglutination (une baisse très sensible du pouvoir

agglutinant du sérum s'observe sur les échantillons de sérum recueillis depuis longtemps).

Ces faits observés dans la fièvre ondulante concordent avec ceux que Bordet, Widal et Lesourd ont observés dans la fièvre typhoïde et avec ceux que Dopter a vus dans la dysenterie bacillaire.

Pronostic

La guérison est la règle dans la fièvre ondulante ; la mortalité, d'après les diverses statistiques est de 2 à 3 o/o.

Les facteurs de gravité sont tout d'abord l'état antérieur du sujet (tuberculose, syphilis en évolution, affections organiques du cœur [4 cas de mort] ou des reins, névropathie accusée) ; des complications telles que l'hyperpyrexie, l'asthénie cardiaque, la congestion pulmonaire précoce sont autant de circonstances qui assombrissent le pronostic. La possibilité d'une forme aiguë grave avec mort plus ou moins rapide doit faire réserver le pronostic. Enfin la longue durée de l'affection, les séquelles telles que la tuberculose pulmonaire, fréquente d'après Hughes, les pseudo-névrites (Neisser) doivent rendre prudentes les conclusions du clinicien.

Lemaire et Dumolard (d'Alger), ayant observé plusieurs cas de fièvre de Malte chez des tuberculeux, ont vu ces malades présenter des poussées de granulie, auxquelles ils ont succombé, et ils sont tentés

d'attribuer à la fièvre de Malte cette évolution rapide.

Zografidi croyait que le degré d'agglutination ne fournit aucune indication sur la durée de la maladie.

Birt et Lamb, par la recherche des agglutinines, ont cru pouvoir donner un *séro-pronostic* de la fièvre ondulante, voici leurs conclusions :

1° Dans les cas aigus dès le début, une séro-réaction faiblement persistante est d'un pronostic sombre ; de même si le pouvoir agglutinant tombe brusquement d'une valeur élevée à zéro.

2° Si l'agglutination est forte et croissante, même pendant l'apyrexie, la guérison sera prompte, quelle que soit la gravité des symptômes observés.

3° Le pronostic doit être réservé si la quantité des agglutinines baisse beaucoup, et cela quelle que soit la bénignité des symptômes ; les rechutes fréquentes sont à craindre.

Bassett-Smith arrive à des conclusions analogues : le pronostic est défavorable si la réaction est constamment lente, ou si elle tombe d'un taux élevé à o ; le pronostic est bon si le taux augmente, et reste élevé pendant la convalescence. L'affection sera longue, si le taux d'abord élevé, décroît progressivement.

Ces résultats concordent avec ceux de Courmont sur 52 cas de fièvre typhoïde.

Ces observations cliniques coïncident avec les expérimentations de Durham sur les cobayes et les lapins, à l'aide d'injections intra-cérébrales :

1° Une injection promptement mortelle provoque un développement considérable d'agglutinines ;

2° Une injection avec survie plus ou moins longue donne lieu soit à une quantité relativement constante d'agglutinines, soit à une quantité d'abord considérable, puis diminuant avant la mort ;

3° Les injections auxquelles les lapins survivent peuvent présenter un développement plus ou moins considérable d'agglutinines.

Mais quelles que soient les données fournies par les examens de laboratoire, le clinicien ne devra pas oublier que, par sa longue durée, l'atteinte profonde qu'elle porte à la santé générale, ainsi que la lenteur de la convalescence et la persistance souvent désespérante des phénomènes névritiques ou de l'anémie, la fièvre ondulante rend ceux qu'elle touche incapables d'aucun travail, les met dans l'impossibilité de gagner leur vie pendant des mois, parfois jusqu'à deux ans. C'est donc une affection, sinon dangereuse, du moins sérieuse ; et malheureusement la thérapeutique ne vient pas apporter dans cette maladie un secours bien efficace.

Traitement

Le *traitement curatif* de la fièvre ondulante est purement *symptomatique*. La principale indication est de combattre l'hyperthermie ; tous les antithermiques, et en particulier la quinine, n'ont donné que des résul-

tats insignifiants ; ils sont inutiles, sinon dangereux, surtout étant donné la longue durée de la maladie. Les lotions froides vinaigrées, les bains froids, les enveloppements froids sont seuls efficaces et sans danger ; cependant ils ne doivent pas être appliqués trop énergiquement ou de manière à déprimer le malade ; il faut maintenir la température du fébricitant au-dessous de 39°5, mais une chute de 2 à 3 degrés est le maximum à atteindre et à ne pas dépasser.

Il faudra lutter contre la constipation par des purgatifs doux opportunément administrés ; P. Manson conseille, dès le diagnostic posé, l'administration d'une purge (calomel et jalap). Les lavements et surtout les grandes irrigations intestinales sont à préconiser.

Les analgésiques, et principalement le salicylate de soude, pourront être employés contre les phénomènes douloureux, arthralgiques ou névralgiques, mais toujours avec une extrême prudence, et sans attendre d'eux une grande efficacité.

On a donné de l'atropine contre les sueurs profuses.

Au moment de la convalescence, on a préconisé l'emploi des ferrugineux ; voire même du jus de citron.

L'*arsenic* qui donne lieu à l'hyperleucocytose (Beredska, 1895), à l'augmentation du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine (Widal, 1900) semble tout à fait indiqué.

La *thérapeutique hygiénique* rendra de grands

services : le repos au lit a une action favorable sur l'état général ; le malade devra porter de la flanelle et éviter toute cause de refroidissement. Pendant les périodes d'apyrexie, on devra redoubler de surveillance, empêcher le malade de se fatiguer ou de s'exposer à des changements trop brusques de température.

L'alimentation devra être surtout liquide ; quelques aliments solides légers seront permis pendant l'apyrexie.

Pendant la convalescence on fera faire au malade une cure d'air dans un sanatorium ou dans un climat doux et tempéré.

MM. Sicard et Lucas chez leur malade ont essayé l'action du *collargol* intra-veineux ; une injection de 8 centimètres cubes fut suivie d'une vive réaction sudorale, et à partir de ce jour la fièvre tomba progressivement.

Souleyre dans le *Bulletin médical de l'Algérie*, 1906, rapportait deux cas de fièvre méditerranéenne traités par trois injections intra-veineuses de collargol de 10 centimètres cubes, répétées trois jours consécutifs et qui, quelques jours après, amenèrent une apyrexie permanente, alors que les malades étaient fébriles depuis longtemps.

Pour Durand de Cottes le traitement doit répondre à quatre indications principales :

1° Diminuer l'entrée des germes par la muqueuse intestinale (purgation, lavages intestinaux, antisepsie intestinale) ;

2° Attendre les manifestations symptomatiques ;

3° Faciliter l'élimination des germes par la voie rénale (sérum artificiel) ;

4° Activer les phénomènes de défense organique qui conduisent à l'auto-immunisation contre le *micrococcus melitensis*.

D'où moyens pour augmenter les forces de *défense organique* (toniques en général, et sérum artificiel qui facilite l'action des alexines, des citases et des anticorps sur les bacilles) et stimuler les *défenses spécifiques*, en activant la production des anticorps, c'est la *bactériothérapie et la sérothérapie spécifiques ;* c'est la thérapeutique pathogénique.

L'emploi thérapeutique des *vaccins* de cultures mortes de *micrococcus melitensis* préparés et administrés d'après la méthode de Wright a donné des résultats favorables à Reid. Cet auteur expérimenta au Chathon Hospital en se servant d'un vaccin préparé avec une culture de *micrococcus melitensis* provenant du foie d'un malade ; la culture, stérilisée et desséchée, était associée à un véhicule dans la proportion de deux dixièmes de milligramme par centimètre cube. Les injections étaient pratiquées toutes les semaines ou tous les dix jours, à la dose de 1/4 de centimètre cube de vaccin. Chaque injection était précédée de l'étude du pouvoir opsonique du sérum du malade.

Entre les mains de Bassett-Smith, les résultats n'ont pas été aussi favorables ; après un essai prolongé et consciencieux il conclut que si on emploie

des cultures mortes durant les phases aiguës de la maladie, loin d'être utiles, elles sont dangereuses, mais que dans les cas chroniques, avec de légères rechutes et une température peu élevée, elles ont une réelle valeur, pour stimuler légèrement la résistance de l'organisme ; il restreint donc leur usage à ce genre de maladie.

Quant à la *sérothérapie*, préconisée par Wright (1898) qui se servait du sérum de singes immunisés, elle fut mise en pratique par Neusser, par Foustanos, (1900) sans résultats efficaces. Elle a été récemment expérimentée par Durand des Cottes.

Etant donné la susceptibilité de la chèvre à l'infection par le *micrococcus melitensis*, cet auteur dirigea ses travaux en vue d'immuniser cet animal. Il commença par pratiquer des injections sous-cutanées de microbes morts à doses progressives à une chèvre dont le sang ne possédait aucun pouvoir agglutinant. Après quatre ou six injections le taux d'agglutination était supérieur à 1/20, taux qui augmenta à mesure que les injections furent réitérées et la quantité des germes injectés plus grande. Alternativement avec les injections sous-cutanées de germes morts, il commença à pratiquer des injections intra-veineuses, qui furent suivies de manifestations appréciables chez la chèvre ; celle ci commença à maigrir, et présenta une tuméfaction d'une extrémité qui rendait la marche douloureuse. Quand le sérum de cette chèvre eût atteint un taux d'agglutination élevé, et pour ainsi dire indéterminable

tant il se produisait dans des dilutions extrêmes, cet animal reçut une injection intraveineuse de 5 centimètres cubes de germes vivants, et fut saignée huit jours après.

Avec le sérum, on fit des dilutions assez concentrées avec du bouillon et on les ensemença avec du *micrococcus melitensis ;* le microbe cultiva. Les cultures faites avec le sang de la chèvre en bouillon ou sur agar restèrent stériles.

On peut conclure de ces expériences : 1° que les anticorps élaborés par la chèvre au cours de son immunisation ne s'opposent pas *in vitro* au développement du *micrococcus melitensis :* son sérum, par conséquent, n'est pas *bactériolitique ;* 2° que la chèvre immunisée peut recevoir une injection de 5 centimètres cubes de germes vivants, et même d'autres injections consécutives (doses fractionnées de Roux de germes vivants) sans que ces germes existent dans son sang, démontrant ainsi qu'elle les détruit.

La première conclusion cadre bien en effet avec ce fait que les cultures de sang des malades, même à une période avancée de la maladie (six, huit, dix mois et plus) donnent des résultats positifs.

La question se pose de savoir, étant donné la destruction des germes vivants injectés à la chèvre, à quel espèce d'anticorps immunisants élaborés par l'animal, ressortit cette destruction ?

Pour les raisons que nous avons vues, il ne s'agit pas de *bactériolisines :* il est plus logique de suspecter l'existence d'*opsonines*. Durand examine de

la façon suivante le pouvoir opsonique du sang de la chèvre immunisée. Du sang humain est recueilli dans une solution saline normale avec 0,5 o/o de citrate de soude pour éviter la coagulation, on lave les globules rouges et les leucocytes avec une solutions aline. et l'on mélange quantités égales de globules sanguins, d'émulsion de *micrococcus melitensis* et de sérum de la chèvre immunisée. Mettant le mélange durant une demi-heure à l'étuve à 37 degrés, on pratique ensuite l'examen du sang en goutte pendante et en préparation fixée. En goutte pendante, avec une légère coloration par le bleu de méthylène, on peut observer de grandes masses de *micrococcus melitensis* agglutinées et de grandes quantités de microbes inclus dans le protoplasme des polynucléaires.

Les préparations fixées, certaines colorées par la méthode de Leysman, démontrèrent un grand pouvoir opsonique du sérum, les polynucléaires contenant un nombre considérable de *micrococcus melitensis* inclus dans leur protoplasme, phagocytés par conséquent. Ce pouvoir phagocytaire des polynucléaires se réalise en vertu de l'existence des opsonines dans le sérum de l'animal immunisé, opsonines qui préparent les germes à leur digestion par les phagocytes, opsonines spécifiques pour les germes contre lesquels elles sont élaborées par réaction organique.

Théoriquement, quels résultats pouvons-nous espérer de l'usage des sérums opsoniques en thérapeu-

tique ? Dans les processus au cours desquels l'organisme élabore des opsonines comme anticorps immunisants, résultat de la réaction contre l'agent pathogène, la guérison se réalise, non par action directe des opsonines sur les germes, mais par destruction de ceux-ci par les phacocytes préparés par elles à la digestion de ces germes ; le phagocyte reçoit des opsonines un stimulus spécifique.

Si l'action phagocytaire normale se développe dans certaines limites au début d'une infection, et augmente à mesure que l'organisme élabore comme anticorps des opsonines, on comprend facilement la guérison de ces états infectieux à mesure que les germes sont détruits par les phagocytes ; le résultat de la guérison et la cause de l'immunisation est la grande production d'opsonines spécifiques dans le sang du convalescent et la faculté de leur rapide hyperproduction au cas de son envahissement par le même agent pathogène.

Si, au cours d'une infection de cet ordre, les opsonines, en union avec les phagocytes, ne sont pas suffisantes pour détruire les germes, l'organisme succombe devant l'infection, la mort termine le processus. De cet exposé, ressort le bénéfice indéniable qu'un infecté retire des opsonines élaborées par un animal immunisé.

Par administration d'un sérum opsonique, les phagocytes inclusent dans leur protoplasme pour les digérer un grand nombre de germes pathogènes ; mais ils n'augmentent pas le nombre des phagocytes ;

par conséquent son action est limitée par ce facteur : les sérums opsoniques augmentent le pouvoir défensif individuel des phagocytes, mais n'augmentent pas le nombre des défenses organiques. Il résulte de ce mode d'action que son efficacité n'est pas exclusive au sérum, mais dépend de l'organisme injecté ; que si son action n'est pas immédiate, du moins elle se réalise en un temps suffisant pour permettre aux phagocytes d'exercer leur action.

Il faut donc, pour régler son administration, connaître la formule leucocytaire du malade, et son pouvoir opsonique.

Durand n'a pu expérimenter son action que dans peu de cas : chez trois malades elle paraît avoir donné des résultats positifs, dans un quatrième, la terminaison du processus ne semble avoir eu aucune relation avec l'usage du sérum.

Prophylaxie

Devant l'incertitude de tous ces moyens thérapeutiques, la prophylaxie doit être encore plus rigoureuse. Elle consistera surtout à éliminer les chèvres infectées ; ou tout au moins en pays suspect à ne consommer le lait que bouilli. P. Manson recommande d'éviter les lésions cutanées, les piqûres d'insectes, et de manier avec précaution dans les laboratoires les cultures de *micrococcus melitensis*.

Il faudrait, ainsi que le demandent Sergent et

Duran, soumettre les chèvres laitières à un contrôle bactériologique ; ne permettre leur importation que lorsque les animaux auraient été soumis avec résultats négatifs à la séro-réaction, à la lactoréaction et à la lactoculture. Mais d'autres animaux peuvent être infectés, les chevaux, les mulets, les ânes, les chiens : le problème paraît loin d'être simple et la prophylaxie plus difficile.

CONCLUSIONS

1° La fièvre de Malte, ou fièvre méditerranéenne, mieux dénommée encore fièvre ondulante, est une maladie infectieuse dont le domaine géographique semble plus étendu à mesure qu'elle est mieux connue ; plusieurs observations en ont été récemment publiées en France et à Paris.

2° C'est une maladie endémo-épidémique, à longue durée, à courbe thermique caractérisée par des ondes plus ou moins régulières, séparées par des périodes d'apyrexie. Ces ondulations se retrouvent dans la marche des symptômes cliniques concomitants (sueurs profuses, constipation, névralgies, douleurs rhumatoïdes, orchite). La convalescence est extrêmement lente.

3° L'anatomie pathologique ne décèle aucune lésion caractéristique ; la constatation de la splénomégalie, de la mononucléose sanguine, et surtout la présence dans le sang du microble de Bruce ont démontré qu'il s'agissait d'une septicémie.

4° Le *micrococcus melitensis* est un microbe aérobie : il cultive difficilement, même à son optimum thermique (+ 37 degrés) et sur son milieu de choix

(bouillon de bœuf gélosé à 5 o/o de peptone) les colonies n'apparaissent pas avant le troisième ou quatrième jour.

Son pouvoir pathogène est faible pour les animaux ordinaires de laboratoire ; le singe est l'animal de choix pour l'expérimentation. Le *micrococcus melitensis* produit chez les chèvres une épizootie naturelle fréquente et sans symptômes apparents. L'homme contracte facilement l'affection (5 cas d'inoculations positives).

5° La fièvre ondulante se propage surtout par le lait des chèvres malades ; mais, le *micrococcus melitensis* s'élimine aussi par l'urine de l'homme et des animaux malades. La voie cutanée est possible quoique rare (piqûres avec un objet contaminé, moustiques), mais la voie digestive semble la plus fréquemment suivie.

6° Le diagnostic clinique est à faire avec la fièvre typhoïde, le paludisme, la tuberculose pulmonaire ; plus difficile avec la piroplasmose humaine, parfois avec le rhumatisme articulaire aigu.

Le séro-diagnostic de Wright lèvera tous les doutes par sa constatation positive à 1/30 au moins.

L'hémoculture par la constatation directe de l'agent pathogène est un moyen de diagnostic facile et probant. On pourra aussi faire la recherche plus délicate de la sensibilisatrice spécifique du sérum. Ces recherches seront complétées, si possible, chez les animaux par la séro-réaction, l'hémoculture, la lacto-

réaction et la lacto-culture, principalement chez les chèvres qui peuvent avoir contaminé le malade.

Ces recherches permettront même de faire le diagnostic rétrospectif de l'affection.

Le pronostic est assez bon, la mortalité n'est que de 2 o/o environ.

7° Le traitement est purement symptomatique; l'emploi des vaccins et de la sérothérapie ont donné dans certains cas des résultats satisfaisants ; l'emploi du sérum opsonique particulièrement a été récemment étudié et appliqué avec succès.

La prophylaxie consiste surtout à stériliser le lait des chèvres malades ou suspectes ; mais une réglementation sanitaire des troupeaux de chèvres de race maltaise et une visite sanitaire des animaux domestiques seraient à désirer dans certaines régions surtout, où le lait de chèvres est d'un usage courant et dans les pays où la fièvre ondulante est fréquente ou endémique.

Vu : le président de la thèse,
CHAUFFARD

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu, et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Nous ne donnerons comme indications bibliographiques que celles qui sont postérieures à 1903. Pour la bibliographie antérieure à cette date, voir Hayat. Thèse de Montpellier, 1903.

Bassett-Smith. — Duration of Med. fever British Med. J. London, 1903.

— Fürther notes on the prevalence of M. fever. Statis. Rep. Health Navy, 1902.

Bruce (D.). — Malta fever J. Roy Army Med. Corps, 1904.

Gilmour. — A fever notes on the bact and path. of m. f. Statis., 1902.

Konrich. — Untersuchung uber die Agglutination der micrococcus melitensis. Ztsch f. Hyg. u. Infections. Krankh. Leipzig, 1904.

Shaw. — M. fever. Statis., 1902.

Bassett-Smith. — The etiology of M. fever or undulant fever from a navel stand point. B. M. J., 1904.

— Discussion on Malta fever. B. M. J., 1904.

Kennedy. — Notes on a case of chronic synovitis or bursitis due to the organism of M. fev. J. Roy Anny Med. Corps, 1904.

Mason. — Malta fever. Tr. Texas M. Ass. Austr, 1903.

Nicolle. — Sur l'existence en Tunisie de la fièvre méditerranéenne. Soc. Biologie, octobre 1904.

Queirolo. — XIVe Congrès italien de méd. interne.

Dalton et Eyre. — On the resistance of the M. M. to maist heat. J. Hyg. Cambridge, 1904.

Gnudi. — Intorno ad un caso di febbre di Malta. Bull. de sc. med. di Bologna, 1904.

Allen. — J. Roy. Army med. Corps, 1904.

Sandwith. — Med. fever in Egypto. Practitioner, Lond, 1904.

Cornwall. — Note on the diagnosis of Malta fever in India. Indian M. Gaz. Calcutta, 1904.

— Discussion on Malta fever. J. Roy Army.

Carbone. — Un caso di febbre di Malta. Arch. gén. de sc. med. Torino, 1904.

Craig. — Obser. on M. fever in the U. S. Army. — J. Ass, Mil. Surg. U. S. Carlite Par., 1904.

Strachan. — South African. M. Rec. — Cape Town, 1904.

Levi. — Gravidanza e febbre medit. Arch. di ostet e ginec. Napoli, 1904.

Axista. — Ueber Leukopenie in Maltafieber Zentralbl f. innere Med. Leipzig, 1905.

Ballantyne. — Malta fever in pregnancy, Scot. Mæ S. J. Edimbourg, 1905.

Cochez et *Lemaire* (*F.-M.*). — Bull. Med. Algérie. Alger, 1905.

Eyre et *Fawcett*. — A case of subdiaphragmatic ad hepatic abces consecutive to Med fever. Guy's Hosp. Rep. Lond., 1905.

Gilmour.—Descript of a method of cultivating the MM. from-

Phillips. — The distribution of m. fever Lancet.

— Malta fever peculiar to malta ? J. Trop med. Lond., 1906.

Ross. — The question of the mode of infection in Malta fever. Ibid.

Bonsfield. — Some remarks ou protective inoculation against Malta fever. J. Roy. Army. Med. Corp.

— A case of malta fever with ulceration of the smoll intestine. Ibid.

Davies. — Ibid.

Soulié. — Un larynx provenant d'un malade. Mort. de fièvre méditerranéenne. Bull. méd. Algérie. Alger 1906.

Zammit. — Vel. J. Lond. 1906.

— J. Roy. Army. méd. Corps.

Bassett Smith. — A cutical examination of the blood. J. Roy. Army. Med. Corps.

Castorina. — Sulla febbri di Malta. Morgagni Milano. 1906.

Shaw. — Med. fever in goats cows and other animal. J. Roy. Army. Med. Corps.

Birt. — Medit. fever in South Africa.

— South Africain M. Rec Cape-Town.

Cathoire. — De l'existence de la fièvre méditerranéenne en Tunisie dans les races françaises et arabes. Rev. de Med, Paris, 1906.

Gardon. — Contribution à l'étude de la fièvre méditerranéenne. Bull. méd. Algérie. Alger 1906.

Horrocks. — Contact expériments. J. Roy. Army. M. C.

Kennedy. — Bacteriological examination of cases of Medit. fever. Ibid.

Soulié. — La fièvre méditerranéenne d'après les dernières recherches. Bull. méd. Alger, 1906.

Soulié et *Gardon.* — La séro-réaction de la fièvre méditerranéenne. Ibid.

Souleyre. — Relation de deux cas de fièvre méditerranéenne observés à Oran et traités par le collargol. Bull. méd. Alger 1906.

Bassett-Smith. — Further noter on the destribution, of m. fev. J. Trop. M. London 1906.

— Seine. further points in the etiolopy. Ibid.

Nabb (M.). Notes on the treatment and symptoms of m. fever. Ibid.

Shaw. — On the agglutination reaction in medit. fever. Ibid.

Boone. — Malta fever in China. China M. Miss. J. Shanghaï, 1905.

Kaller. — Das Malta fieber en Smyrna. Ztschr. f. Heilk Wien and Leipzig, 1905.

Lemaire, — Sur la fièvre dite de Malte à Alger. Soc. méd. Hôp. Paris, 1905.

Reports of the Commission. J. Roy. Arm. med. Corps.

Ross. — The prevalence of m. fever in Port-Saïd. Ibid.

Shaw. — The incidence und distribution of med. fever J. Prevent M. Lond, 1905.

Duran. — La fiebre de Malta en Espanâ Rev samil. Madrid, 1906.

Ramony Cajal P.). — Las fiebres de Malta en Aragon Clin. Med. Zaragoza, 1906.

Di-Dino (M.). — Alcuni casi di febbre melitense cas complicanze. Gaz. Sicil di méd. chir. Palermo, 1906.

Gobbi (V.).—A proposito della relazione sulla febbre di Malta il XVI Congresso di medicina a Roma. Giorn, internaz di sc. med. Napoli, 1906.

Relazione sulla febbre di malta (del Medituranea ed undulante) Tommassi. Napoli, 1905-1906.

Castellino (P.). — Lettera aperta of Prof. V. Gobbi sulla febbre mediteranea. Tommasi. Napoli, 1907.

Eyre (J. W. H.). — Some observations on the morphology and biology of micrococcus melit. J. Roy. Army med. Corps London, 1907.

Reid (S. I.). — Therapeutic inoculation in Medit fever Tr. Path, Soc. Lond, 1906.

Scales (F.).— A pœposito della relazione sulla febbre di Malta. Giorn di med. e chir Napoli, 1906.

Strachan (P. D.). — Undulant fever in South Africa M. Rec. Cape Fown, 1906.

Cardaliaguet (F. J. M). — Nos connaissances actuelles sur la fièvre médit en Tunisie Th. Bordeaux, 1905-1906.

Bassett-Smith (P.-V.). — The treatment Of. Mediterrean fever by means of vaccines, with illustrative cases, J. Hyg. Cambridge, 1907.

Gardon (V.). — Etude descriptive de la f. Médit Bull méd de l'Algérie. Alger, 1907.

Niclot. — F. méd. chez un palustre. Lyon médical, 1907.

Bruce (D.). — Recent researches into the epidemiology of M. fever J. Roy. Army. Med. Corps. Lond., 1907.

Fiorentini (P.). — Su di un mezzo culturale idoneo allo sviluppo rapido del micrococco melitense. Policlin Roma, 1907.

Horrocks (W.-H.). — Med. fever in Gibraltar. J. Roy. Army. Med. Corps. Lond., 1907.

— Notes of cases of Medit fever occuring in Gibraltar, during, 1906, Ibid.

Newell (A.-G.). — Note on a possible case of Malta fever. Indian. M. Gaz. Calcutta, 1907.

Gardon. — A propos de la fièvre méditerranéenne. Bull. méd. Algérie, 1907.

Bassett-Smith. — A critical examination of the blood of patients in hospital, te determine if other thon Mediterranen fever sera would agglutinate the M. M.-J. Trop. M. Lond., 1907.

— The treatment of med fever by means of vaccines wilt illustralive cases, Ibid.

Cree (G.). — Recurrence of Malta fever. J. Roy. Army. Med. Corps. Lond.. 1907.

Critien (A.). — Some observation on blood serum reaction en tubercule and Med fever in Malta. J. Trop. med. Lond., 1907.

Lemaire (E.). — A propos de la fièvre méditerranéenne. Bull. méd. de l'Algérie, 1907.

Winberley (C.-W.-C.). — Malta fever in the Peninsule Indian. M. Gaz., Calcutta, 1907.

Clarck (S.-F.). — Recent investigation into Malta fever in South Africa. — South af. M. Rec. Capetown, 1907.

Sicre. — Sensibilisatrice spécifique dans le sérum des animaux immunisés contre le micrococcus militensis et dans le sérum des malades atteints de fièvre méditerranéenne, Soc. biologie, Paris 1907.

Williams (L.-M.). — Med. fever Infection in utero. J. Roy. Army. Med corps. L. 1907.

Gobbi (V.). — Febbre di malta e febbre di Napolita Risposta al Prof. Fr. Scaleze, — Gior. Internaz d. sc. med. Napoli, 1907).

Notter (J.-C.). — Malta fever in sept. med. (Albuth). Lond. 1907.

Stefanelli (P.). — Contributo alla studio della siero-reazione pel micrococco maltese. Rev. crit. di clin. med. Firenze, 1907.

Gallart (F.) et *Ferran* (J.). — Formas clinicas observades en Barcelona de febris melitenris. Gaz. san. de Barcel, 1907.

Sprawson (C.-A.). — Malta fever in Bundelkhand. Indian M. gaz. Calcutta, 1907.

Sandwith. — F.-M.). — A lecture an Mediterr. fever — Clin. J. Lond., 1907-1908.

Zur Werth. — Unsere jetzigen Kentisse uber die uebertragungsart der Mittelmeerfieber. Deutsch mil. arzth Ztschr. Berlin, 1907.

Sergent, *Gillot* et *Lemaire*. — Etudes sur la fièvre méditerranéenne chez les chèvres algériennes en 1907. Ann. Inst. Pasteur, 1908.

Sergent et *Bories*. — Etudes sur la fièvre méditerranéenne dans le village de Kléber (Oran) en 1907. Ann. Inst. Pasteur, 1908.

Sergent (Ed.). — Etude sur la fièvre méditerranéenne. Recherches expérimentales en 1907. Ann. Inst. Pasteur, 1908.

Sicre. — Sensibilisation spécifique dans le sérum des ani-

maux traités par le micrococcus melitensis et dans le sang des malades atteints de fièvre méditerranéenne. Ann. Inst. Pasteur, 1908.

Legendre et *Poisot*. — Soc. méd. des Hôpitaux, 28 fév. 1908. A propos d'un cas de fièvre à type récurrent chez un tuberculeux.

Danios, *Wurtz* et *Tanon*. — Deux cas de fièvres de Malte observés aux environs de Paris. Société méd. des Hôp., 4 déc. 1908.

Netter. — Possibilité de la transmission de la fièvre de Malte par des chèvres n'ayant jamais vécu dans des localités où cette maladie est endémique. Soc. Méd. Hôp., 11 déc. 1908.

Arderius (E.). — La leche de cabra como vehiculo del germen productos de la fiebre del Mediterraneo. Boletin del Colegio de Medicos de Gerona, 1908.

Torras y Pascual. — Revista de Ciencias Medicas de Barcelona, avril 1908.

Sicard et *Lucas*. — Fièvre de Malte avec contrôle bactériologique. Guérison. Soc. méd. hôp., 12 mars 1909.

Weill (G.). — La fièvre de Malte. Bull. off. des Soc. méd. d'arrond. de Paris, 20 avril 1909.

Durand de *Cottes*. — Fiebre mediterranea o de Malta en Espana. Madrid, 1908.

Traités et Ouvrages

Brault. — Mal. des Pays chauds.

Chantemesse. — Article Fièvre typhoïde in traité de médecine Charcot-Bouchard-Brissaud.

Jeanselme et *Rist*. — Précis de Path. exotique, 1908.

Kelsch et Kiener. — Traité des Mal. des Pays chauds.

Le Dantec. — Précis de Path. exotique.

Manson (P.). — Maladies des Pays chauds, 1908.

Sicard. — Article Fièvre de Malte en P.M.C.

Wartz. — Article Fièvre de Malte in Traité de médecine Brouardel et Gilbert.

Imp. de la Faculté de Médecine Henri Jouve, 15, rue Racine, Paris.